

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 450**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 31/4965** (2006.01)  
**C07D 213/72** (2006.01)  
**C07D 215/38** (2006.01)  
**C07D 401/02** (2006.01)  
**C07D 471/02** (2006.01)  
**C07D 213/73** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2005 PCT/US2005/047203**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.07.2006 WO06073973**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2005 E 05855717 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 1848430**

54 Título: **Nuevos derivados de bencilamina como inhibidores de CETP**

30 Prioridad:

**31.12.2004 US 640798 P**

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

**29.11.2017**

73 Titular/es:

**DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (50.0%)**  
**7-1-27, AMEERPET**  
**HYDERABAD 500 016, IN y**  
**DE, DIBYENDU (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BARUAH, ANIMAMARUTI MAJESTIC**  
**APARTMENT BOLLARAM ROAD;**  
**DE, DIBYENDU;**  
**KHANNA, ISH KUMAR;**  
**PILLARISETTI, SIVARAM;**  
**MAITRA, SANTANU;**  
**ALEXANDER, CHRISTOPHER W.;**  
**SREENU, JENNEPALLI;**  
**DAGER, INDU y**  
**SHAVANAS, ALIKUNJU**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 644 450 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

Nuevos derivados de bencilamina como inhibidores de CETP

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de bencilamina, a métodos y composiciones para preparar y usar los compuestos de bencilamina, y a composiciones y métodos para el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades asociadas con el metabolismo de lipoproteínas.

10

**Antecedentes de la invención**

La proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP, del inglés *cholesteryl ester-transfer protein*) es un elemento importante en el metabolismo de lipoproteínas tal como, por ejemplo, una lipoproteína de alta densidad (HDL, del inglés *high density lipoprotein*). La CETP es una glucoproteína del plasma de 70 kDa que se asocia físicamente con las partículas HDL. Facilita el transporte de los ésteres de colesterol desde HDL hasta las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B. Esta transferencia va acompañada de la transferencia de triglicéridos en la dirección opuesta. Por tanto, un descenso en la actividad de la CETP puede dar como resultado un aumento en el nivel de colesterol HDL y un descenso en el nivel de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, del inglés *very low density lipoprotein*) y lipoproteína de baja densidad (LDL, del inglés *low density lipoprotein*). La CETP puede, por lo tanto, afectar de manera simultánea a las concentraciones de lipoproteínas proaterogénicas (por ejemplo, LDL) y antiaterogénicas (por ejemplo, HDL).

15

20

25

30

35

Los estudios en seres humanos y clínicos han demostrado que los inhibidores de CETP pueden ser eficaces en el aumento de los niveles de HDL al 30-60 %. Y, los estudios epidemiológicos han demostrado que la disminución del colesterol de lipoproteína de alta densidad (C-HDL) es un poderoso factor de riesgo para la arteriopatía coronaria (CAD, del inglés *coronary artery disease*). Gordon et al., *Circulation*, 79, pp. 8-15, 1989; Despres et al., *Atherosclerosis* 153: 263-272, 2000. Se ha demostrado que el aumento de C-HDL disminuye este riesgo y se estima que cada aumento de 1 mg/dl (0,02 mmol/l) de C-HDL está asociado con una reducción del 2-3 % del riesgo de cardiopatía coronaria (CHD, del inglés *coronary heart disease*), una magnitud comparable con la del descenso de lipoproteína de baja densidad (LDL). Se ha recomendado que los niveles séricos de C-HDL mayores de 40 mg/dl se consideren como un objetivo terapéutico en la prevención primaria y secundaria. Esta meta parece ser particularmente importante en pacientes con bajos niveles séricos de C-HDL y cardiopatía isquémica (IHD, del inglés *ischemic heart disease*) o sus equivalentes, incluso si el objetivo terapéutico para los niveles séricos de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) (menor de 100 mg/dl) se han alcanzado.

40

45

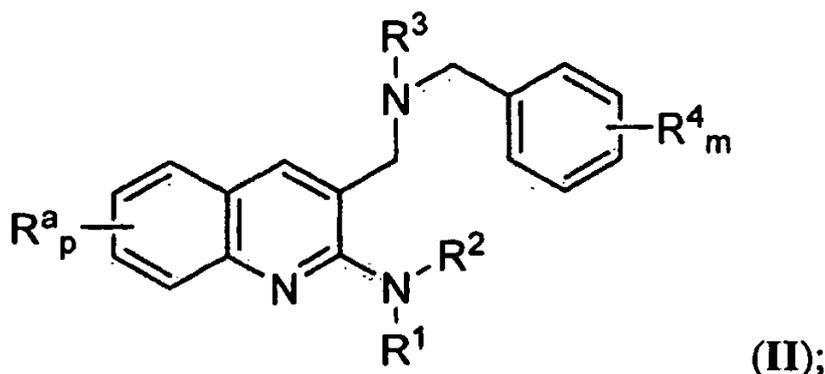
Se cree que el papel antiaterogénico de la HDL se debe en parte a su capacidad para promover la salida de colesterol libre desde las células y transportarlo hacia el hígado, un proceso denominado transporte inverso del colesterol. La HDL podría proteger frente a la aterosclerosis mediante varios otros mecanismos. Por ejemplo, varios estudios demostraron que la HDL tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Los productos oxidantes del metabolismo de lípidos inducen el reclutamiento de células inflamatorias en células vasculares. Las partículas HDL transportan enzimas que retrasan la oxidación de LDL, incluyendo la paraoxonasa, acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas y lecitina-colesterol aciltransferasa. Estas enzimas degradan los fosfolípidos proinflamatorios oxidados, limitando su acumulación en la LDL. Además, la apoA-I se puede unir a lípidos oxidados y retirarlos de la LDL. Además, la HDL también puede actuar como un vehículo transportador para pequeñas moléculas, que incluyen los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, regulando por tanto los efectos inflamatorios de los LPS. En modelos animales de choque endotóxico, la HDL atenúa las lesiones en órgano y la expresión de moléculas de adhesión. Por lo tanto, el aumento de HDL no solo es antiaterogénico, sino que posiblemente podría ser antiinflamatorio.

50

Las terapias existentes, tales como, por ejemplo, terapias de aumento de HDL y terapias antiaterosclerosis tienen limitaciones que incluyen serios problemas de tolerancia. Existe una necesidad presente de encontrar terapias alternativas que incluyan métodos de prevención o tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas con el metabolismo de las lipoproteínas tales como, por ejemplo, aterosclerosis.

55 **Sumario de la invención**

De acuerdo con la invención se proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica del mismo o cualquier combinación del mismo, donde:

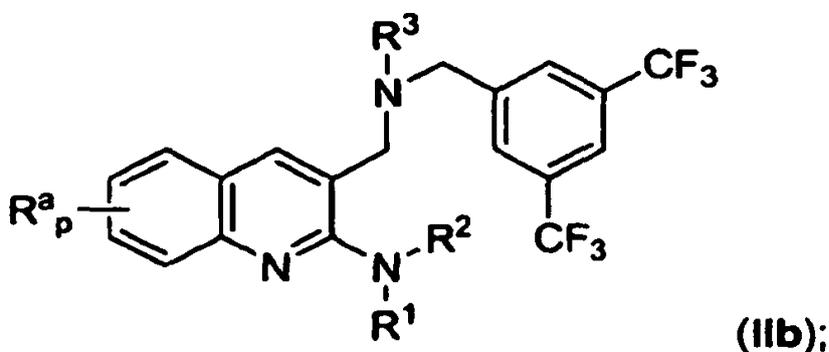
- 5
- $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre: 1) un alquilo sustituido o sin sustituir o un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; 2)  $COR^8$  o  $CO_2R^6$ ; o 3)  $(CH_2)_nR^5$  o  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$ , donde  $n$ , en cada aparición, es 1 o 2;  $R^d$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un heterociclilo o un heteroarilo, cualquiera de los
- 10 cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo o heteroarilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>S$ ,  $>NR^{10}$ ,  $>SO_2$  o  $>CO$ ; y  $R^e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre un alquilo o un cicloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono o hidrógeno; o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto monocíclico o bicíclico sustituido o sin sustituir que comprende hasta 12 átomos de carbono, y que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos o heterogrupos además de N, seleccionado independientemente entre O, N, S,  $NR^{10}$ ,  $SO_2$  o  $CO$ ;
- 15  $R^3$  se selecciona entre: 1) hidrógeno o ciano; 2) un alquilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 12 átomos de carbono; 3) un heterociclilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, de 5, 6 o 7 miembros, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos o heterogrupos seleccionados independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>S$ ,  $>NR^{10}$ ,  $>SO_2$  o  $>CO$ ; 4)  $CO_2R^6$ ,  $CSNR^6R^7$ ,  $C(S)SR^8$ ,  $CONR^6R^7$  o  $C(S)NHC(O)OR^8$ ; o 5) un tetrazolilo sustituido o sin sustituir donde cualquier sustituyente opcional se selecciona independientemente entre: a) un alquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de
- 20 carbono; o b)  $CO_2R^9$  donde  $R^9$  es un alquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono;
- $R^4$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) halógeno o ciano; o 2) un alquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono;
- 25  $m$  es un número entero de 0 a 3, inclusive;
- $R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) un arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo o heteroarilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre  $>O$ ,
- 30  $>N-$ ,  $>S$ ,  $>NR^{10}$ ,  $>SO_2$  o  $>CO$ ;
- $R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: 1) hidrógeno; o 2) un alquilo, un cicloalquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; 3) un arilo, aralquilo, heterociclilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo o heteroarilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado
- 35 independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>S$ ,  $>NR^{10}$ ,  $>SO_2$  o  $>CO$ ; o  $R^6$  y  $R^7$  forman juntos un resto cíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, y que opcionalmente comprende 1, 2 o 3 heteroátomos además del átomo de nitrógeno al que  $R^6$  y  $R^7$  están unidos, seleccionados independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$  o  $>NR^{10}$ ;
- $R^8$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre un alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heteroarilo o heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>S$ ,  $>NR^{10}$ ,  $>SO_2$  o  $>CO$ ;
- 40  $R^{10}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) hidrógeno; o 2) un alquilo, un cicloalquilo, un haloalquilo, un arilo o un aralquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono;
- 45  $R^a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) halógeno, hidroxilo o ciano; 2) un alquilo, un haloalquilo, un alcoxi, un haloalcoxi o un arilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 3)  $CO_2R^6$ ;
- $p$  es un número entero de 0 a 3, inclusive;
- 50 donde cuando  $R^3$  es un alquilo, un heterociclilo o heteroarilo de 5, 6, 7 miembros,  $R^3$  está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre 1) un alquilo o un haloalquilo o un grupo heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 2)  $CO_2R^9$ , donde  $R^9$  es un alquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono, 3) un hidroxilo, un ciano, un alcoxi que tiene hasta 12 átomos de carbono;

cuando  $R^1$  y  $R^2$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto monocíclico o bicíclico, el resto cíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre: 1) halógeno, ciano o hidroxilo; 2) un alquilo, un haloalquilo, un cicloalquilo, un alcoxi, un alquilo sustituido con cicloalquilo, un alcoxilquilo, un cicloalcoxi, un haloalcoxi, un arilo, un ariloxi, un aralquilo, un heteroarilo o un heteroariloxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heteroarilo o heteroariloxi comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre O, N, S o  $NR^{10}$ ; o 3)  $CO_2R^6$ ,  $COR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$  o  $CONR^6R^7$ ;

cuando  $R^1$  y  $R^2$  no forman un resto monocíclico o bicíclico,  $R^1$  y  $R^2$  están opcional e independientemente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: 1) un alquilo, un cicloalquilo, un haloalquilo, un alcoxi, un arilo, un heteroarilo o un heterociclilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heteroarilo o heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>S$ ,  $>NR^{10}$ ,  $>SO_2$  o  $>CO$ ; o 2) halógeno, ciano o hidroxilo;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  están opcional e independientemente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre: 1) haluro, hidroxilo, ciano o  $NR^6R^7$ ; o 2) un alquilo o un alcoxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono.

De acuerdo con la invención en un aspecto se proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre: 1) un alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heterociclilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>NR^{10}$  o  $>CO$ ; 2)  $COR^8$ . o 3)  $(CHR^x)_nR^5$ . donde n, en cada aparición, es 1, 2 o 3;  $R^x$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre un alquilo o un alcoxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono o hidrógeno;

o  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos un resto monocíclico o bicíclico sustituido o sin sustituir que comprende hasta 12 átomos de carbono, y que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos o heterogrupos además de N a los que están unidos, seleccionados independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>NR^{10}$  o  $>CO$ ;

$R^3$  se selecciona entre un grupo sustituido o sin sustituir seleccionado entre tetrazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, piridilo, tiazolilo o isooxazolilo; donde cualquier sustituyente opcional en  $R^3$  se selecciona independientemente entre 1) un alquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 2)  $CO_2R^9$ . donde  $R^9$  es un alquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono,

$R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) un alcoxi, un haloalcoxi o un cicloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; 2) un arilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>NR^{10}$  o  $>CO$ ; 3) hidroxilo,  $NR^6R^7$ ,  $COR^8$ ; o 4) un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir que comprende de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, y de 1 a 3 heteroátomos o heterogrupos, inclusive, seleccionados independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>NR^{10}$  o  $>CO$ ;

$R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: 1) hidrógeno; 2) un alquilo, un cicloalquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 3) un arilo, aralquilo, o heterociclilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$ ,  $>NR^{10}$  o  $>CO$ ;

o  $R^6$  y  $R^7$  forman juntos un resto cíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, y que opcionalmente comprende 1, 2 o 3 heteroátomos además del átomo de nitrógeno al que  $R^6$  y  $R^7$  están unidos, seleccionados independientemente entre  $>O$ ,  $>N-$  o  $>NR^{10}$ ;

$R^8$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) un alquilo, un cicloalquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 2) un arilo, heterociclilo o heteroarilo sustituido o

sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo o heteroarilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre >O, >N-, >NR<sup>10</sup> o >CO;

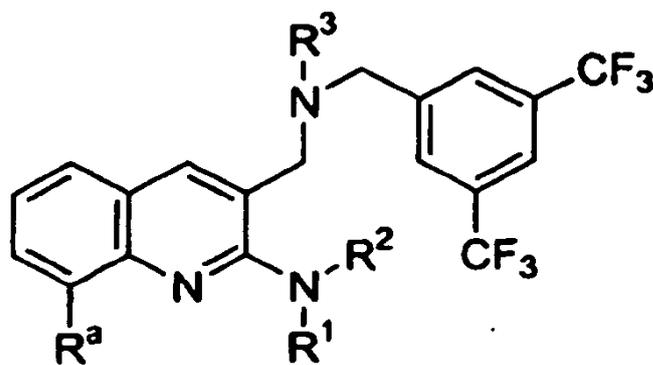
R<sup>10</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) hidrógeno; o 2) un alquilo, un cicloalquilo, un haloalquilo, un arilo o un aralquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono;

cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no forman un resto monocíclico o bicíclico, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcional e independientemente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: 1) un alquilo, un cicloalquilo, un haloalquilo, un alcoxi, un arilo o un heterociclilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre >O, >N-, >NR<sup>10</sup> o >CO; o 2) halógeno, ciano o hidroxilo; cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un resto monocíclico o bicíclico, el resto cíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre: 1) halógeno, ciano o hidroxilo; 2) un alquilo, un haloalquilo, un cicloalquilo, un alcoxi, un alquilo sustituido con cicloalquilo, un alcóxialquilo, un cicloalcoxi, un haloalcoxi, un arilo, un ariloxi o un aralquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; y

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> están opcional e independientemente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre: 1) haluro, hidroxilo, ciano o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o 2) un alquilo o un alcoxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; y donde R<sup>9</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) un halógeno; un hidroxilo o un ciano; 2) un alquilo o un alcoxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 3) CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; y

p es un número entero de 0 a 3, inclusive.

El compuesto puede tener la fórmula:

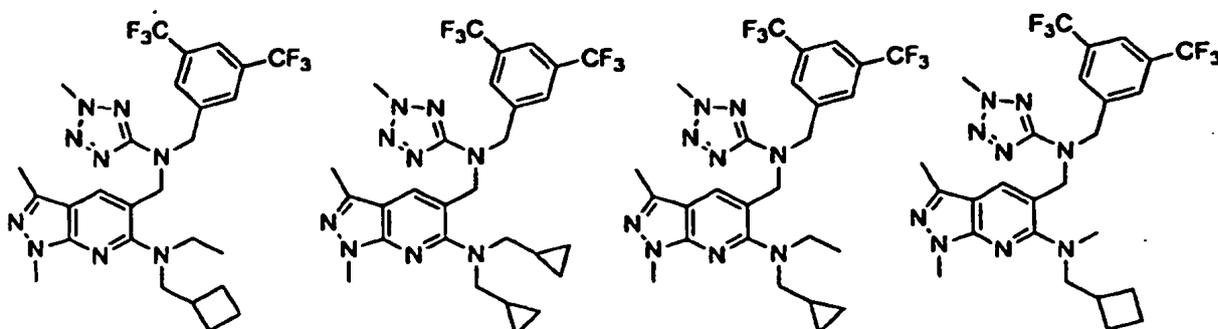


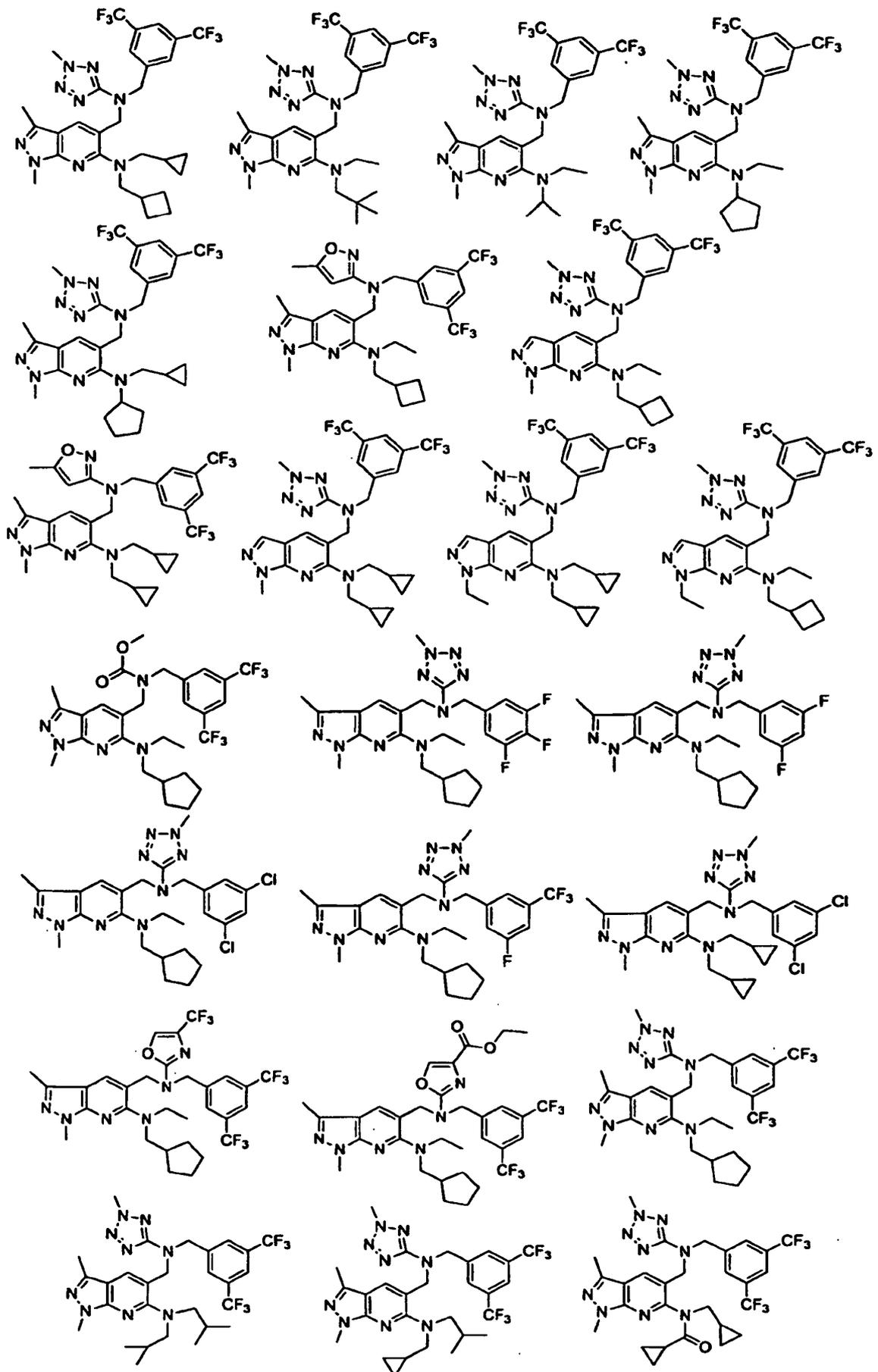
(IIc);

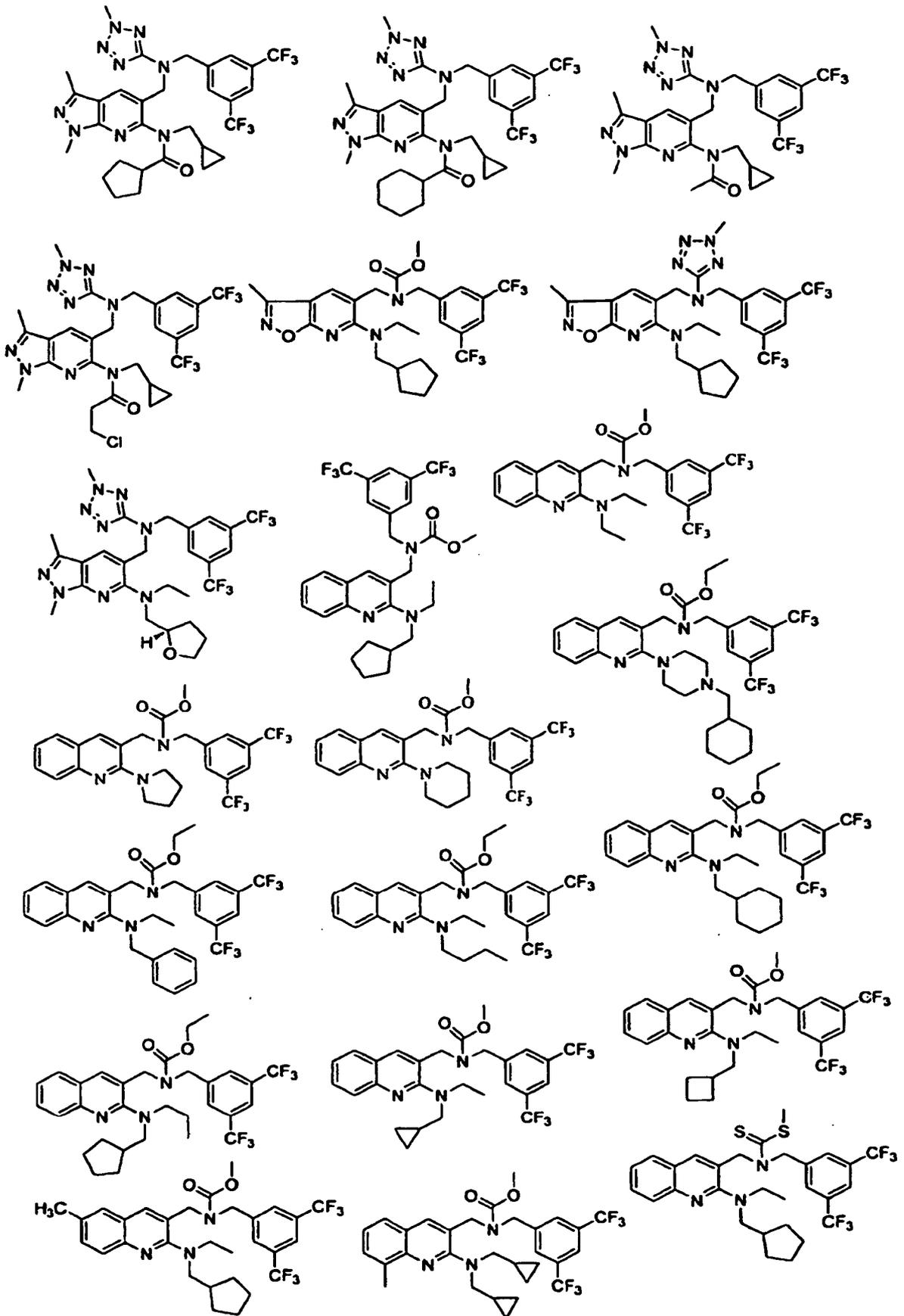
o una sal, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

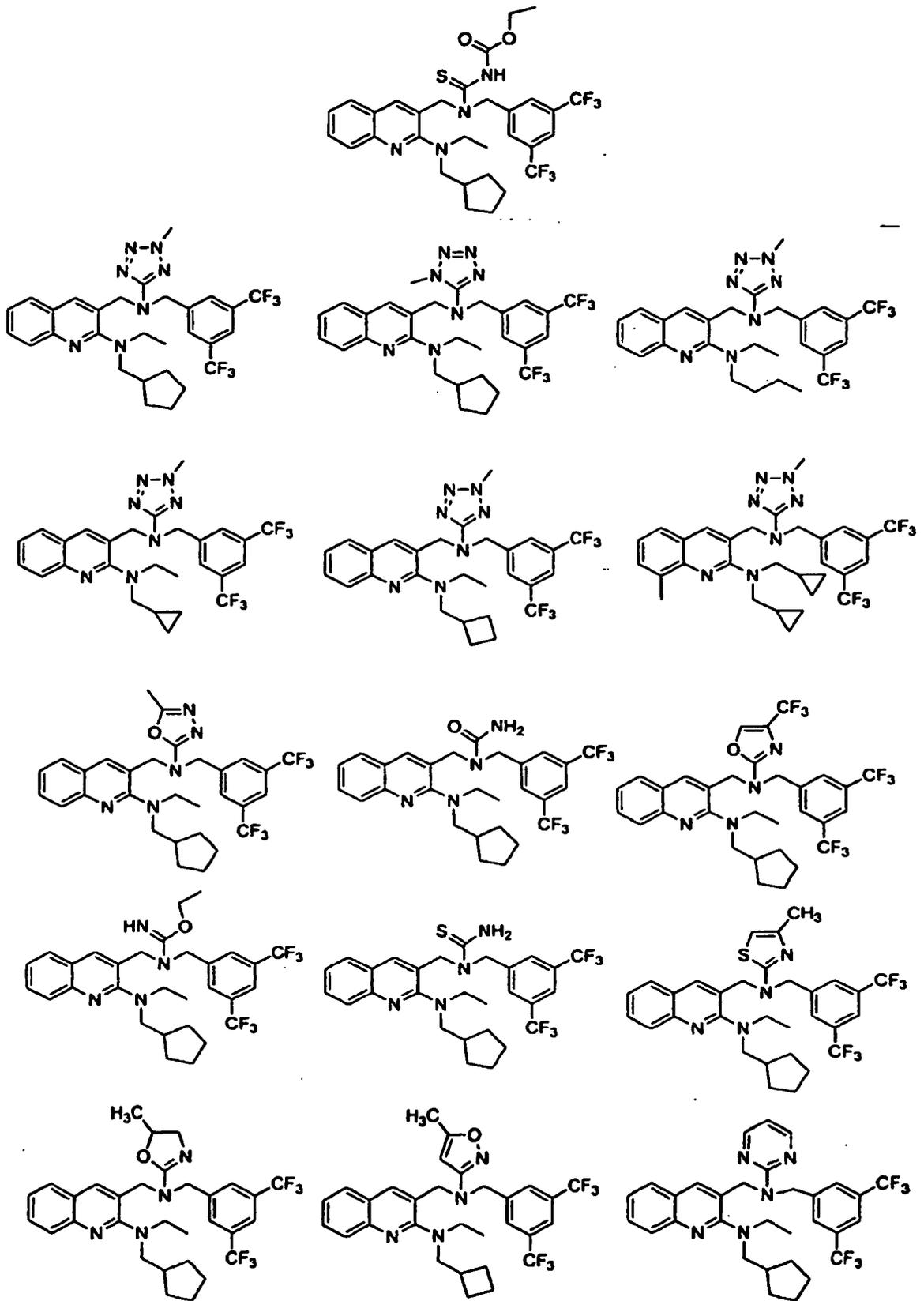
R<sup>a</sup> se selecciona entre metilo, etilo o metoxi.

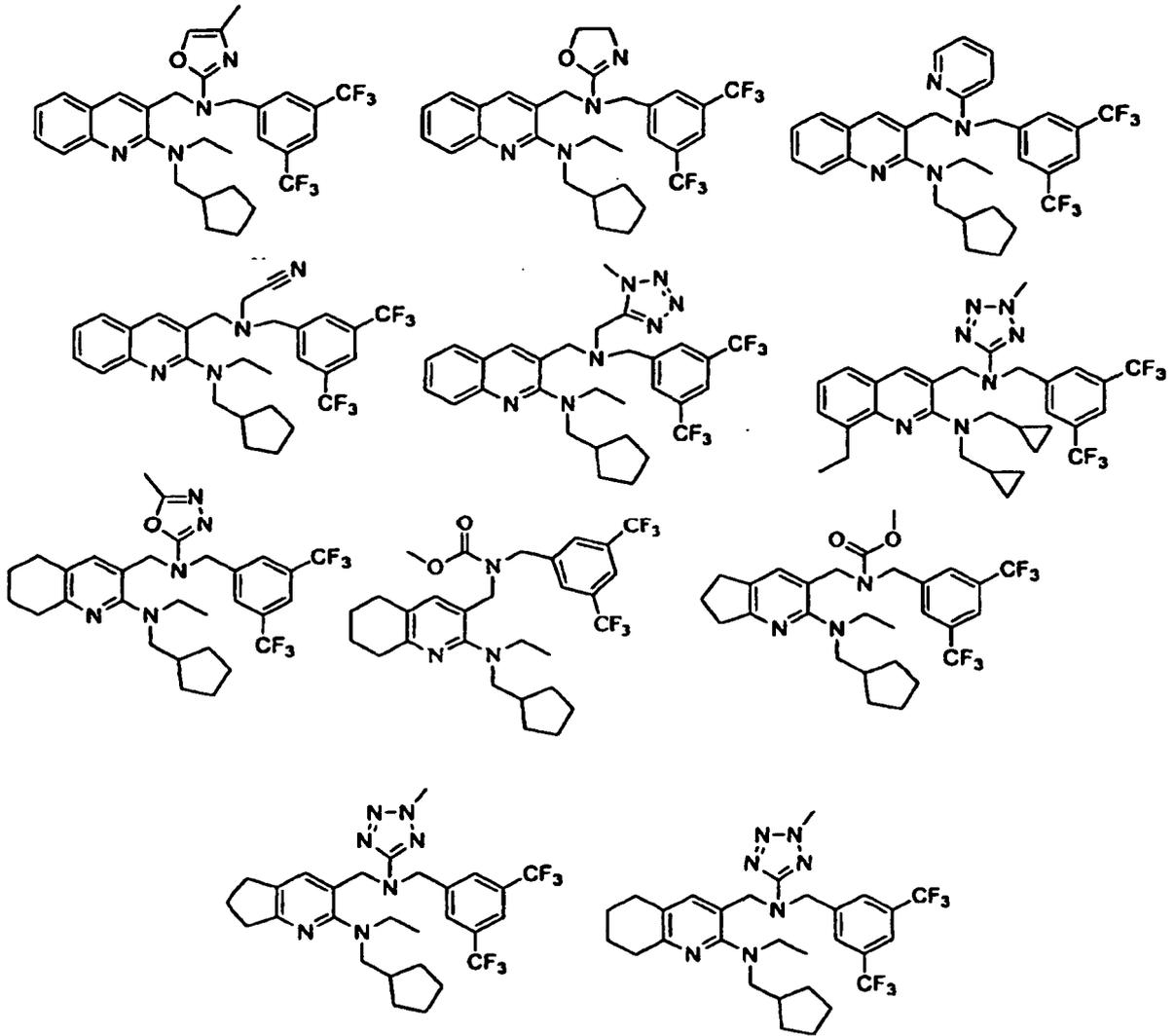
De acuerdo con la invención en un aspecto se proporciona un compuesto seleccionado entre:







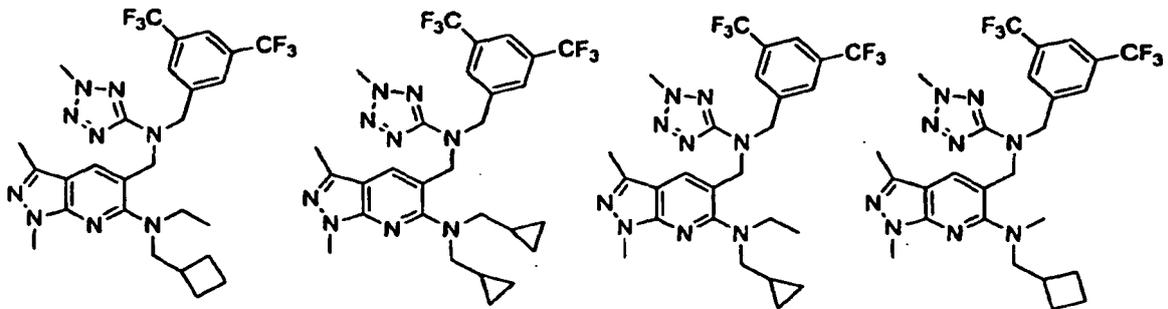


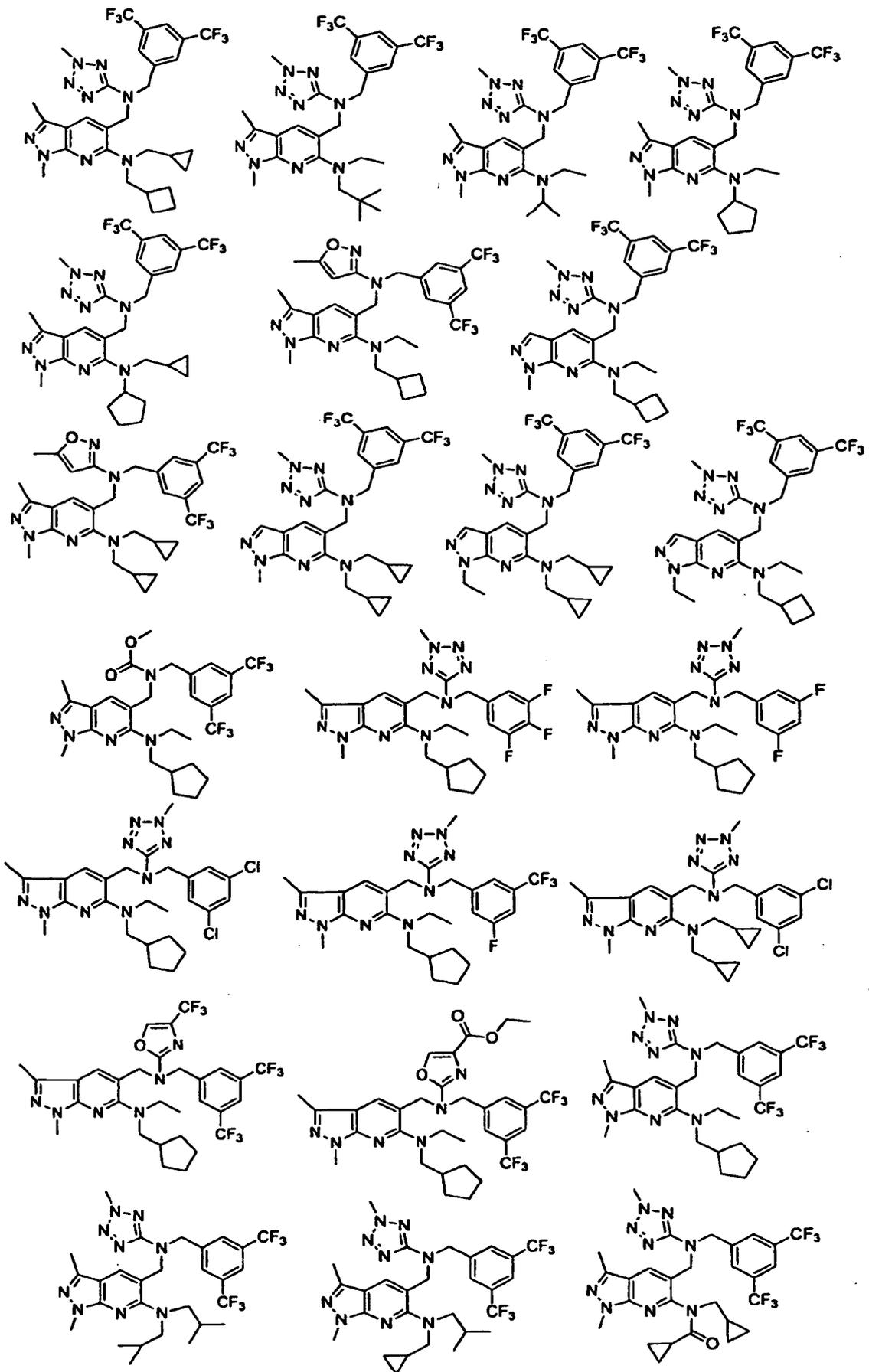


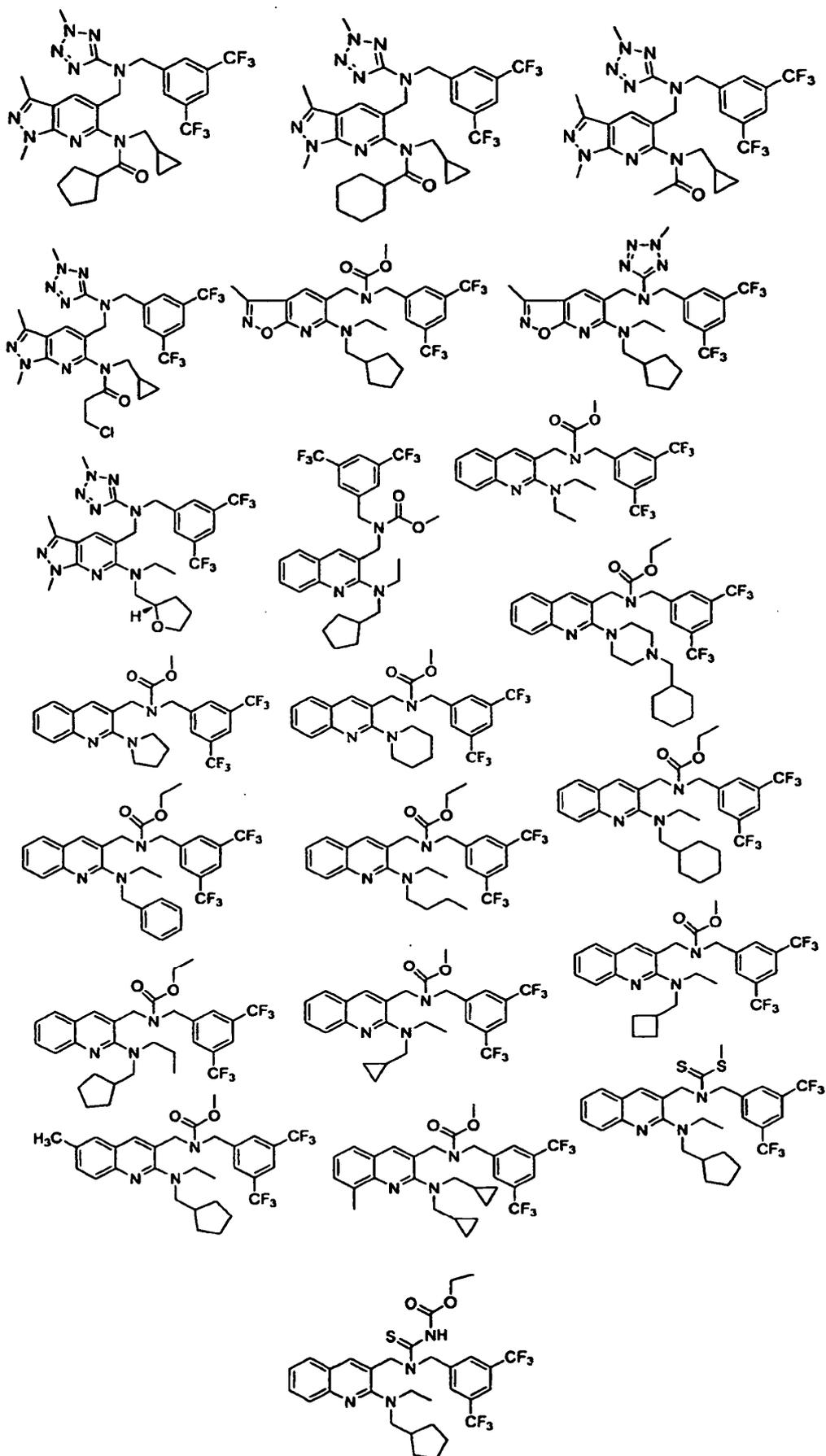
5 o sales farmacéuticamente aceptables, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero o una mezcla racémica del mismo.

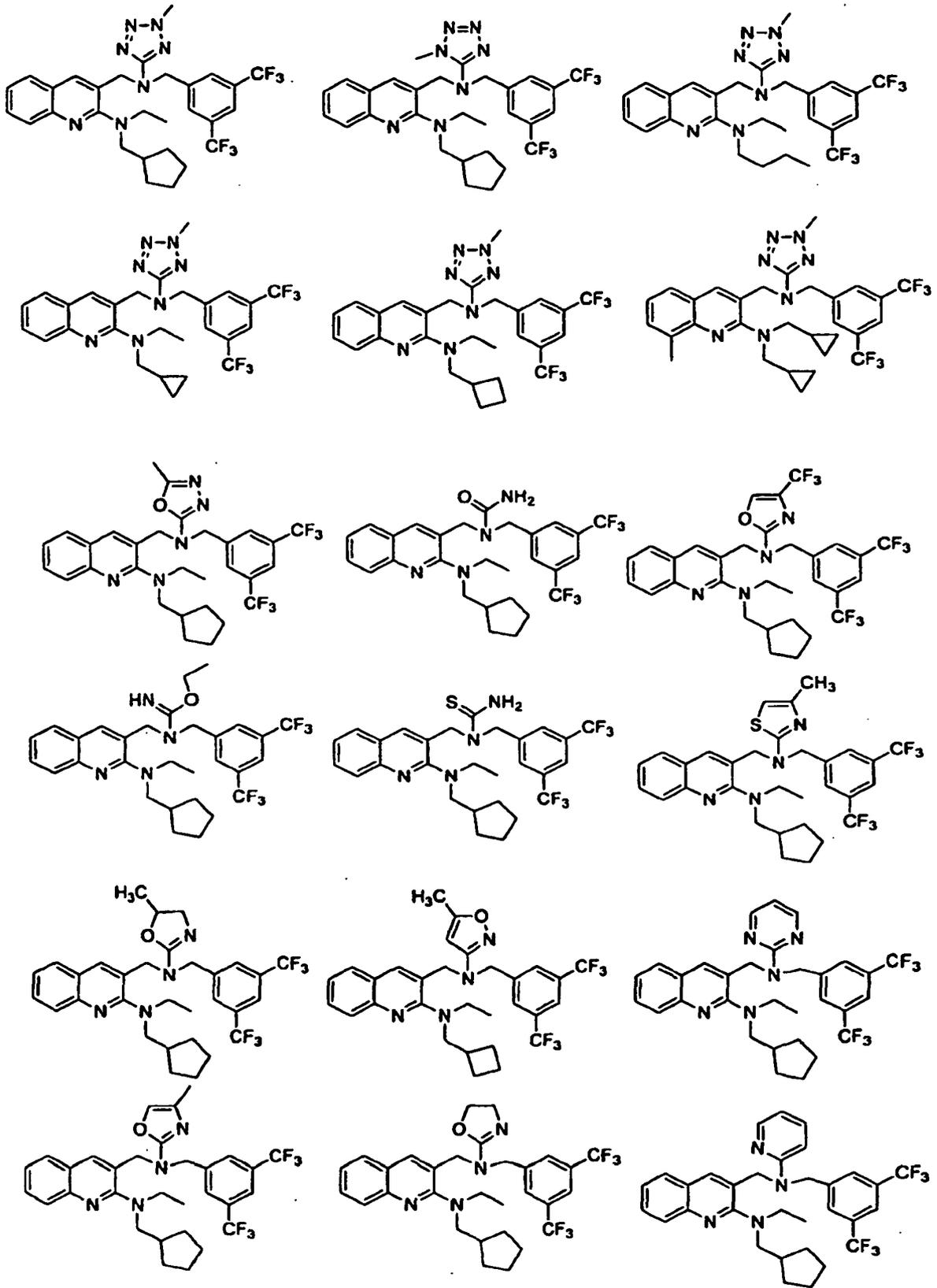
De acuerdo con la invención en un aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende incluir un compuesto de acuerdo con cualquier aspecto de la invención.

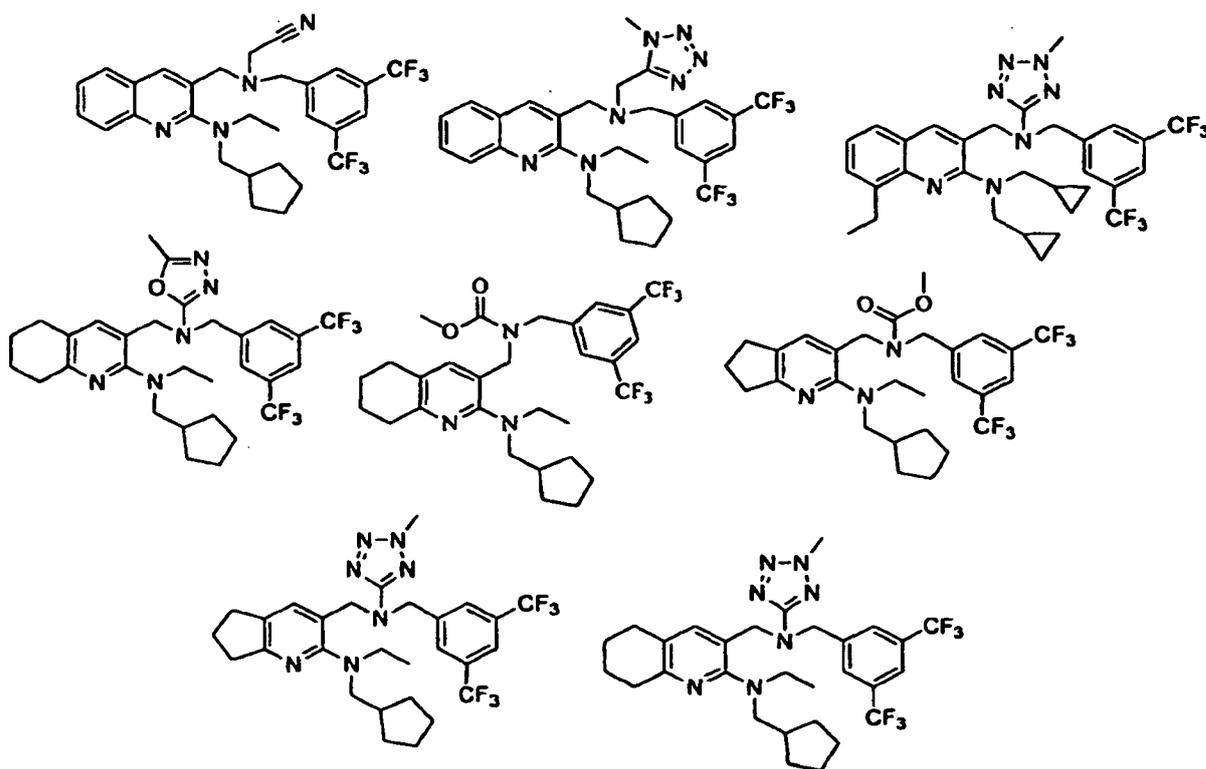
10 De acuerdo con la invención en un aspecto se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto seleccionado entre:











5 o sales farmacéuticamente aceptables, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero o una mezcla racémica del mismo.

La composición farmacéutica puede comprender además:

- 10 opcionalmente, un auxiliar farmacéuticamente aceptable;  
 opcionalmente, un conservante farmacéuticamente aceptable;  
 opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable;  
 opcionalmente, un diluyente farmacéuticamente aceptable; y  
 opcionalmente, un solvato farmacéuticamente aceptable.

15 La composición farmacéutica puede estar en forma de un comprimido, una cápsula, un sello, un polvo, un gránulo, una solución, una suspensión, una emulsión, un bolo, una pastilla para chupar, un supositorio, un pesario, un tampón, una crema, un gel, una pasta, una espuma, una pulverización, un aerosol, una microcápsula, un liposoma, un parche transdérmico, una pastilla, una pasta o un colutorio.

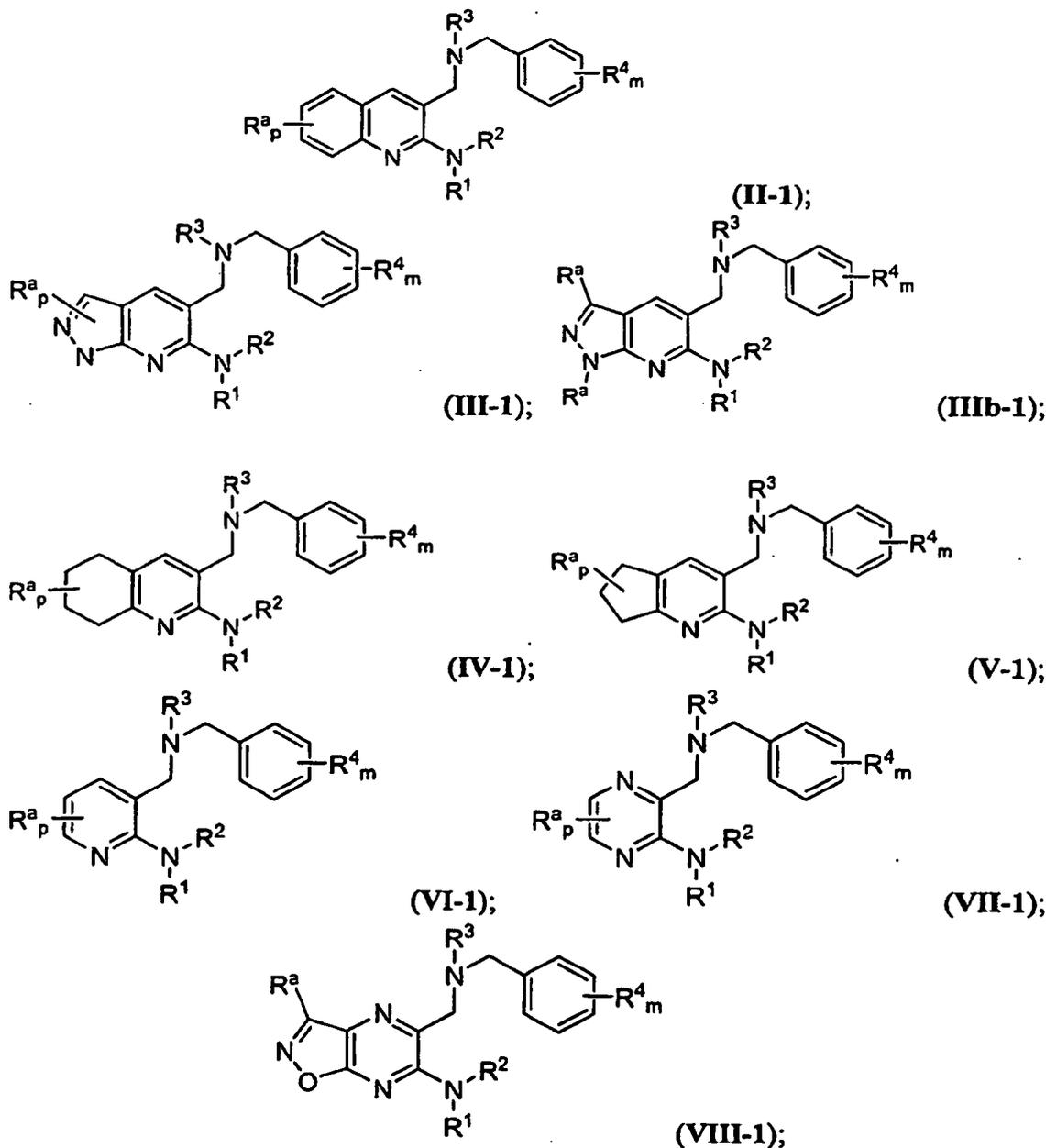
20 El compuesto de acuerdo con la invención puede ser para uso en el tratamiento de dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, trastornos cardiovasculares, tales como angina, isquemia, íctus, infarto de miocardio (IM), lesión por reperfusión, reestenosis e hipertensión, y enfermedades vasculares diabéticas, tales como retinopatía diabética y endotoxemia.

25 En estas selecciones y definiciones, salvo que se indique lo contrario, el número de átomos de carbono en los sustituyentes se refiere a los átomos de carbono en el resto químico base, y no incluye los átomos de carbono en cualquier sustituyente opcional. Salvo que se indique lo contrario, el tamaño del sustituyente se enumera en las definiciones de los sustituyentes.

30 En las siguientes fórmulas, cuando más de un sustituyente de una selección particular aparecen dentro de una molécula dada, por ejemplo cuando más de un  $R^4$ ,  $R^a$  o  $R^b$  están presentes en una molécula dada, la selección en la tabla se refiere a una de la apariciones de ese sustituyente, donde cualquier aparición adicional de ese sustituyente se seleccionan independientemente de acuerdo con las definiciones proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, cuando más de un  $R^a$  aparecen en fórmula (II-I), de acuerdo con la fórmula **A-01** en la tabla a continuación, al menos una aparición de  $R^a$  es  $R^a$ , y cualquier otra aparición de  $R^a$  se selecciona independientemente entre  $R^{a1}$  y  $R^{a2}$ . Las siguientes realizaciones son parte de la invención solo si están dentro del alcance de las reivindicaciones. De lo contrario, se divulgan como referencias.

40 Por lo tanto, de acuerdo con diversos aspectos de esta invención, esta divulgación proporciona compuestos de

bencilamina, donde los compuestos tienen la siguiente fórmula:



5

10

o cualquier combinación de los mismos; o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , y  $R^8$  pueden seleccionarse de acuerdo con la siguiente tabla, para proporcionar formulas (A-01) a través de (A-384), que se aplican a los compuestos (II-1), (III-1), (IIIb-1), (IV-1), (V-1), (VI-1), (VII-1), y (VIII-1) ilustrados anteriormente.

15

**Tabla 1.** Las selecciones de sustituyentes para compuestos de acuerdo con esta invención, que tienen sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^8$ .

Fórmula	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^8$
A-01	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$	$R^{4A}$	$R^{8A}$
A-02	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$	$R^{4A}$	$R^{8A}$
A-03	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$	$R^{4A}$	$R^{8A}$
A-04	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$	$R^{4A}$	$R^{8A}$
A-05	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{3A}$	$R^{4A}$	$R^{8A}$

ES 2 644 450 T3

Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>a</sup>
A-06	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-07	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-08	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-09	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-10	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-11	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-12	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-13	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-14	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-15	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-16	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-17	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-18	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-19	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-20	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-21	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-22	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-23	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-24	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-25	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-26	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-27	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-28	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-29	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-30	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-31	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-32	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-33	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-34	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-35	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-36	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-37	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-38	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-39	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-40	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-41	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-42	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-43	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-44	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-45	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-46	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-47	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-48	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-49	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-50	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>

ES 2 644 450 T3

Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>a</sup>
A-51	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-52	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-53	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-54	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-55	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-56	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-57	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-58	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-59	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-60	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-61	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-62	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-63	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-64	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>
A-65	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-66	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-67	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-68	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-69	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-70	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-71	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-72	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-73	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-74	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-75	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-76	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-77	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-78	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-79	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-80	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-81	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-82	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-83	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-84	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-85	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-86	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-87	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-88	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-89	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-90	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-91	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-92	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-93	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-94	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
A-95	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>

ES 2 644 450 T3

<b>Fórmula</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>R<sup>a</sup></b>
<b>A-96</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-97</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-98</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-99</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-100</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-101</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-102</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-103</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-104</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-105</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-106</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-107</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-108</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-109</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-110</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-111</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-112</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-113</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-114</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-115</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-116</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-117</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-118</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-119</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-120</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-121</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-122</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-123</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-124</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-125</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-126</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-127</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-128</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-129</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-130</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-131</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-132</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-133</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-134</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-135</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-136</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-137</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-138</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-139</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-140</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>

ES 2 644 450 T3

<b>Fórmula</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>R<sup>a</sup></b>
<b>A-141</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-142</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-143</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-144</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-145</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-146</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-147</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-148</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-149</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-150</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-151</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-152</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-153</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-154</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-155</b>	R <sup>1C</sup>	K <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-156</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-157</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-158</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-159</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-160</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-161</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-162</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-163</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-164</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-165</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-166</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-167</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-168</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-169</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-170</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-171</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-172</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-173</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-174</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-175</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-176</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-177</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-178</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-179</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-180</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-181</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-182</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-183</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-184</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-185</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>

ES 2 644 450 T3

<b>Fórmula</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>R<sup>a</sup></b>
<b>A-186</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-187</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-188</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-189</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-190</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-191</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-192</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>A-193</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-194</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-195</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-196</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-197</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-198</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-199</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-200</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-201</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-202</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-203</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-204</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-205</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-206</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-207</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-208</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-209</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-210</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-211</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-212</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-213</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-214</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-215</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-216</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-217</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-218</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-219</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-220</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-221</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-222</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-223</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-224</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-225</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-226</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-227</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-228</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-229</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-230</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>

ES 2 644 450 T3

<b>Fórmula</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>R<sup>a</sup></b>
<b>A-231</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-232</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-233</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-234</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-235</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-236</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-237</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-238</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-239</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-240</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-241</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-242</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-243</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-244</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-245</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-246</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-247</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-248</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-249</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-250</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-251</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-252</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-253</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-254</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-255</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-256</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-257</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-258</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-259</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-260</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-261</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-262</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-263</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-264</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-265</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-266</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-267</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-268</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-269</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-270</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-271</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-272</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-273</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-274</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-275</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>

ES 2 644 450 T3

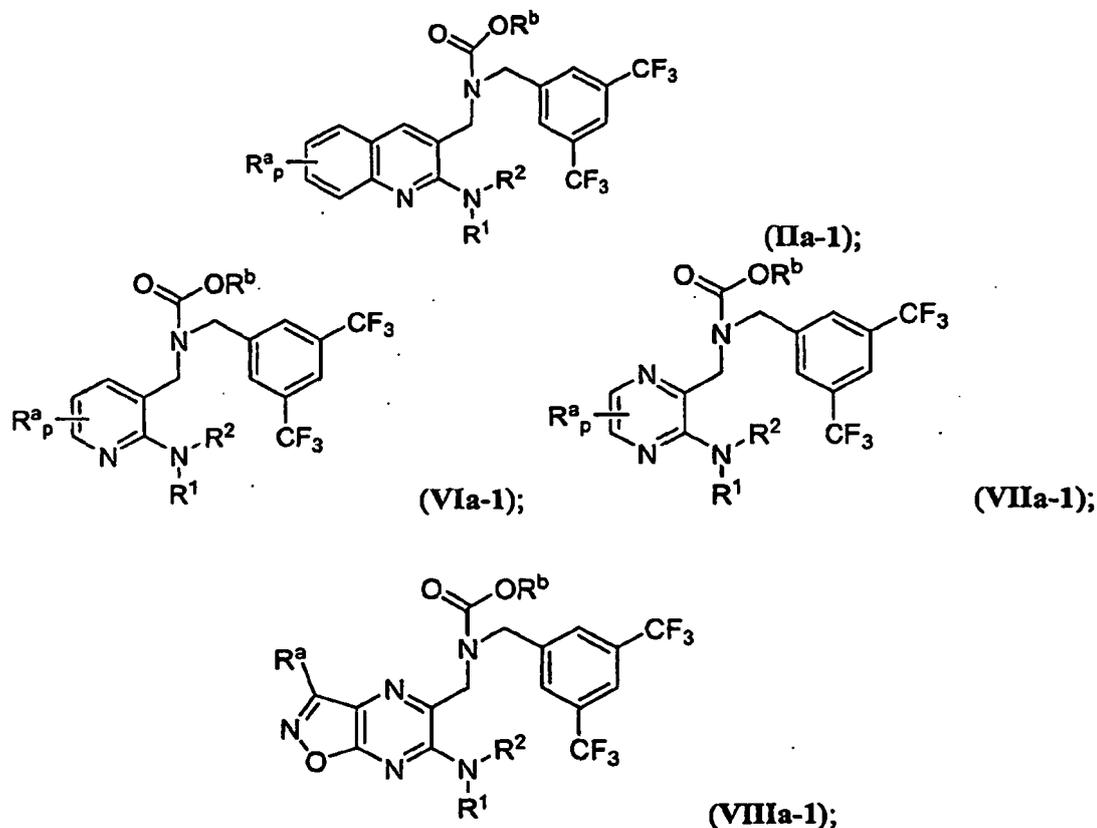
<b>Fórmula</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>R<sup>a</sup></b>
<b>A-276</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-277</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-278</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-279</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-280</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-281</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-282</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-283</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-284</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-285</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-286</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-287</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-288</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-289</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-290</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-291</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-292</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-293</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-294</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-295</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-296</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-297</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-298</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-299</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-300</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-301</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-302</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-303</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>ab</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-304</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-305</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-306</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-307</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-308</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-309</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-310</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-311</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-312</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-313</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-314</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-315</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-316</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-317</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-318</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-319</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-320</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>

ES 2 644 450 T3

<b>Fórmula</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>4</sup></b>	<b>R<sup>a</sup></b>
<b>A-321</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-322</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-323</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-324</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-325</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-326</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-327</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-328</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-329</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-330</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-331</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-332</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-333</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-334</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-335</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-336</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-337</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-338</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-339</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-340</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-341</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-342</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-343</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-344</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-345</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-346</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-347</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-348</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-349</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-350</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-351</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-352</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-353</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-354</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-355</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-356</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-357</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-358</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>5C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-359</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-360</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-361</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-362</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-363</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-364</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>A-365</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>

Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>a</sup>
A-366	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-367	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-368	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-369	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-370	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-371	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-372	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-373	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-374	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-375	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-376	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-377	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-378	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-379	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-380	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-381	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-382	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-383	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>
A-384	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>

De acuerdo con los aspectos adicionales de esta invención, esta divulgación proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), donde los compuestos que tiene la siguiente fórmula:



o cualquier combinación de los mismos; o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una

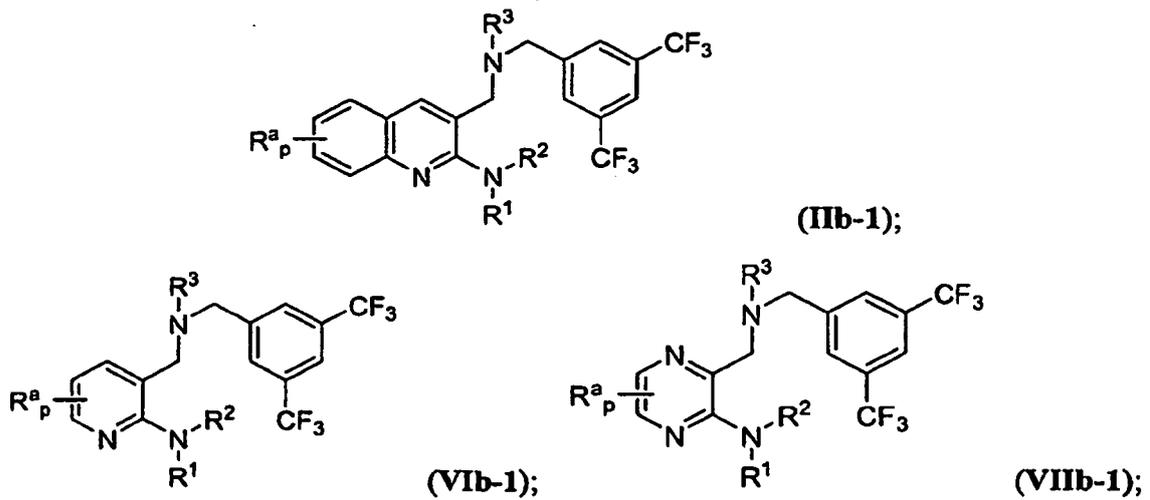
mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$ , y  $R^b$  pueden seleccionarse de acuerdo con la siguiente tabla, para proporcionar fórmulas (**B-01**) a través de (B-64), que son aplicables a los compuestos (**Ila-1**), (**Vla-1**), (**VIIa-1**), y (**VIIIa-1**) ilustrados anteriormente.

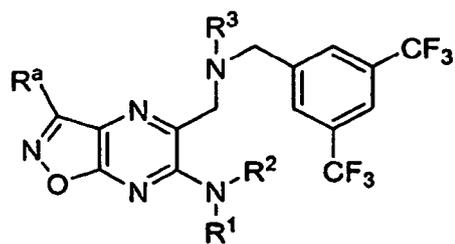
5 **Tabla 2.** Las selecciones de sustituyentes para compuestos de acuerdo con esta invención, que tienen sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^a$  y  $R^b$ .

Fórmula	$R^1$	$R^2$	$R^a$	$R^b$
B-01	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-02	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-03	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-04	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-05	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-06	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-07	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-08	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-09	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-10	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-11	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-12	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-13	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-14	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-15	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-16	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
B-17	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-18	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-19	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-20	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-21	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-22	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-23	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-24	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-25	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-26	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-27	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-28	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-29	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-30	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-31	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-32	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
B-33	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
B-34	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
B-35	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
B-36	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
B-37	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
B-38	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
B-39	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
B-40	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
B-41	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$

Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
B-42	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
B-43	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
B-44	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
B-45	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
B-46	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
B-47	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
B-48	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
B-49	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-50	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-51	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-52	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-53	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-54	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-55	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-56	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-57	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-58	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-59	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-60	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-61	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-62	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-63	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
B-64	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>

De acuerdo con diversos aspectos de esta invención, esta divulgación proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), donde los compuestos que tiene la siguiente fórmula:



**(VIIIb-1);**

o cualquier combinación de los mismos;

- 5 o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^a$  pueden seleccionarse de acuerdo con la siguiente tabla, para proporcionar formulas (C-01) a través de (C-128), que son aplicables a los compuestos (IIb-1), (VIb-1), (VIIb-1), y (VIIIb-1) ilustrados anteriormente.

- 10 **5 Tabla 3.** Las selecciones de sustituyentes para compuestos de acuerdo con esta invención, que tienen sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^a$ .

Fórmula	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^a$
C-01	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-02	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-03	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-04	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-05	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-06	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-07	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-08	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-09	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-10	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-11	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-12	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-13	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-14	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-15	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-16	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{3A}$	$R^{a1}$
C-17	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-18	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-19	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-20	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-21	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-22	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-23	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-24	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-25	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-26	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-27	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-28	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-29	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-30	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$
C-31	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{3B}$	$R^{a1}$

ES 2 644 450 T3

<b>Fórmula</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>R<sup>3</sup></b>	<b>R<sup>a</sup></b>
<b>C-32</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-33</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-34</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-35</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-36</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-37</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-38</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-39</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-40</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-41</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-42</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-43</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-44</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-45</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-46</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-47</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-48</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-49</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-50</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-51</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-52</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-53</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-54</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-55</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-56</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-57</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-58</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-59</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-60</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-61</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-62</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-63</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-64</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a1</sup>
<b>C-65</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-66</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-67</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-68</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-69</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-70</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>1B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-71</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-72</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-73</b>	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-74</b>	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-75</b>	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>1A</sup>	R <sup>a2</sup>
<b>C-76</b>	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>

ES 2 644 450 T3

Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>a</sup>
C-77	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
C-78	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
C-79	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
C-80	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3A</sup>	R <sup>a2</sup>
C-81	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-82	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-83	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-84	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-85	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-86	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-87	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-88	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-89	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-90	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-91	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-92	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-93	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-94	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-95	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-96	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>	R <sup>a2</sup>
C-97	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-98	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-99	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-100	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-101	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-102	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-103	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-104	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-105	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-106	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-107	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-108	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-109	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-110	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-111	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-112	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>	R <sup>a2</sup>
C-113	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-114	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-115	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-116	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-117	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-118	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-119	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-120	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-121	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>

Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>a</sup>
C-122	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-123	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-124	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-125	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-126	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-127	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>
C-128	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>	R <sup>a2</sup>

De acuerdo con aspectos adicionales de esta invención, esta divulgación proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), donde los compuestos que tiene la siguiente fórmula:



(IIIa-1);

5

o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup>, y R<sup>b</sup> pueden seleccionarse de acuerdo con la siguiente tabla, para proporcionar formulas (D-01) a través de (D-192), que son aplicables a los compuestos (IIIa-I) ilustrados anteriormente.

10

**Tabla 4.** Las selecciones de sustituyentes para compuestos de acuerdo con esta invención, que tienen sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>.

Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
D-01	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-02	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-03	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-04	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-05	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-06	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-07	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-08	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-09	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-10	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-11	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-12	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-13	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-14	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-15	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-16	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-17	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-18	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-19	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-20	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-21	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-22	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>
D-23	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b1</sup>

ES 2 644 450 T3

Fórmula	$R^1$	$R^2$	$R^4$	$R^a$	$R^b$
D-24	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-25	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-26	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-27	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-28	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-29	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-30	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-31	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-32	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-33	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-34	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-35	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-36	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-37	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-38	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-39	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-40	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-41	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-42	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-43	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-44	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-45	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-46	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-47	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-48	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b1}$
D-49	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-50	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-51	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-52	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-53	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-54	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-55	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-56	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-57	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-58	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-59	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-60	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-61	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-62	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-63	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-64	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-65	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{4B}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-66	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{4B}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-67	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{4B}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$
D-68	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{4B}$	$R^{a2}$	$R^{b1}$

ES 2 644 450 T3

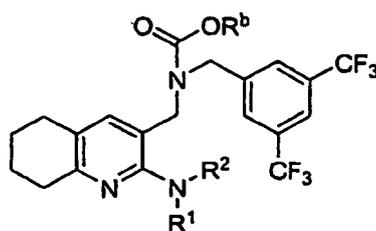
Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
D-69	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-70	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-71	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-72	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-73	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-74	R <sup>1B</sup>	R <sup>1C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-75	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-76	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-77	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-78	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-79	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-80	R <sup>1D</sup>	R <sup>1D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-81	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-82	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-83	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-84	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-85	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-86	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-87	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-88	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-89	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-90	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-91	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-92	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-93	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-94	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-95	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-96	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b1</sup>
D-97	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-98	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-99	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-100	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-101	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-102	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-103	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-104	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-105	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-106	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-107	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-108	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-109	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-110	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-111	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-112	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>
D-113	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a1</sup>	R <sup>b2</sup>

ES 2 644 450 T3

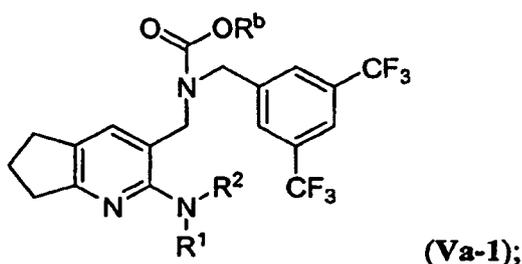
Fórmula	$R^1$	$R^2$	$R^4$	$R^a$	$R^b$
D-114	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-115	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-116	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-117	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-118	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-119	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-120	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-121	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-122	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-123	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-124	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-125	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-126	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-127	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-128	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{4B}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-129	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-130	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-131	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-132	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-133	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-134	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-135	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-136	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-137	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-138	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-139	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-140	$R^{iD}$	$R^{2C}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-141	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-142	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-143	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-144	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{4C}$	$R^{a1}$	$R^{b2}$
D-145	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-146	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-147	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-148	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-149	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-150	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-151	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-152	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-153	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-154	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-155	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-156	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-157	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$
D-158	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{4A}$	$R^{a2}$	$R^{b2}$

Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>
D-159	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-160	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4A</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-161	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-162	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-163	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-164	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-165	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-166	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-167	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-168	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-169	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-170	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-171	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-172	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-173	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-174	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-175	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-176	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4B</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-177	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-178	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-179	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-180	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-181	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-182	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-183	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-184	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-185	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-186	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-187	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-188	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-189	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-190	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-191	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>
D-192	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>4C</sup>	R <sup>a2</sup>	R <sup>b2</sup>

También de acuerdo con aspectos adicionales de esta invención, esta divulgación proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), donde los compuestos que tiene la siguiente fórmula:



(IVa-1);

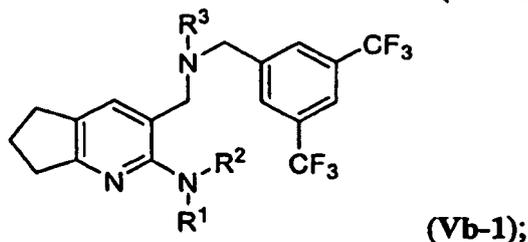
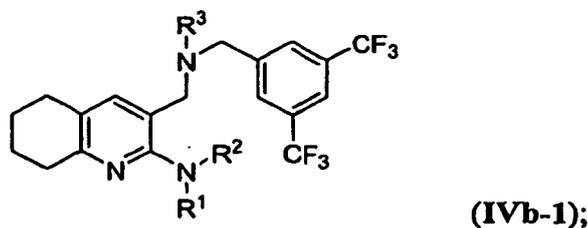


o cualquier combinación de los mismos;

- 5 o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^b$  pueden seleccionarse de acuerdo con la siguiente tabla, para proporcionar formulas (**E-01**) a través de (**E-32**), que son aplicables a los compuestos (**Iva-1**) y (**Va-1**), ilustrados anteriormente.
- 10 **Tabla 5.** Las selecciones de sustituyentes para compuestos de acuerdo con esta invención, que tienen sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^b$ .

Fórmula	$R^1$	$R^2$	$R^b$
E-01	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{b1}$
E-02	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{b1}$
E-03	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{b1}$
E-04	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{b1}$
E-05	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{b1}$
E-06	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{b1}$
E-07	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{b1}$
E-08	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{b1}$
E-09	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{b1}$
E-10	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{b1}$
E-11	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{b1}$
E-12	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{b1}$
E-13	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{b1}$
E-14	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{b1}$
E-15	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{b1}$
E-16	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{b1}$
E-17	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{b2}$
E-18	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{b2}$
E-19	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{b2}$
E-20	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{b2}$
E-21	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{b2}$
E-22	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{b2}$
E-23	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{b2}$
E-24	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{b2}$
E-25	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{b2}$
E-26	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{b2}$
E-27	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{b2}$
E-28	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{b2}$
E-29	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{b2}$
E-30	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{b2}$
E-31	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{b2}$
E-32	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{b2}$

También de acuerdo con aspectos adicionales de esta invención, esta divulgación proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), donde los compuestos que tiene la siguiente fórmula:



5

o cualquier combinación de los mismos;

10

o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$  pueden seleccionarse de acuerdo con la siguiente tabla, para proporcionar formulas (F-01) a través de (F-32), que son aplicables a los compuestos compuestos (IVb-1) y (Vb-1), ilustrados anteriormente.

15

**Tabla 6.** Las selecciones de sustituyentes para compuestos de acuerdo con esta invención, que tienen sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ .

Fórmula	$R^1$	$R^2$	$R^3$
F-01	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$
F-02	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$
F-03	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$
F-04	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{3A}$
F-05	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{3A}$
F-06	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{3A}$
F-07	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{3A}$
F-08	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{3A}$
F-09	$R^{1A}$	$R^{2C}$	$R^{3A}$
F-10	$R^{1B}$	$R^{2C}$	$R^{3A}$
F-11	$R^{1C}$	$R^{2C}$	$R^{3A}$
F-12	$R^{1D}$	$R^{2C}$	$R^{3A}$
F-13	$R^{1A}$	$R^{2D}$	$R^{3A}$
F-14	$R^{1B}$	$R^{2D}$	$R^{3A}$
F-15	$R^{1C}$	$R^{2D}$	$R^{3A}$
F-16	$R^{1D}$	$R^{2D}$	$R^{3A}$
F-17	$R^{1A}$	$R^{2A}$	$R^{3B}$
F-18	$R^{1B}$	$R^{2A}$	$R^{3B}$
F-19	$R^{1C}$	$R^{2A}$	$R^{3B}$
F-20	$R^{1D}$	$R^{2A}$	$R^{3B}$
F-21	$R^{1A}$	$R^{2B}$	$R^{3B}$
F-22	$R^{1B}$	$R^{2B}$	$R^{3B}$
F-23	$R^{1C}$	$R^{2B}$	$R^{3B}$
F-24	$R^{1D}$	$R^{2B}$	$R^{3B}$

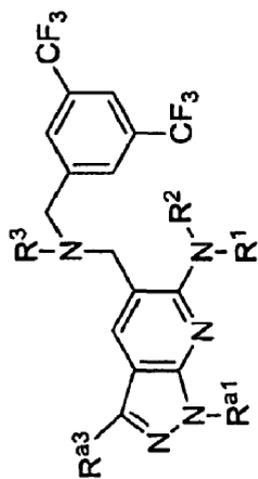
Fórmula	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
F-25	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>
F-26	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>
F-27	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>
F-28	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3B</sup>
F-29	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>
F-30	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>
F-31	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>
F-32	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3B</sup>
F-33	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>
F-34	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>
F-35	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>
F-36	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3C</sup>
F-37	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>
F-38	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>
F-39	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>
F-40	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3C</sup>
F-41	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>
F-42	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>
F-43	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>
F-44	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3C</sup>
F-45	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>
F-46	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>
F-47	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>
F-48	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3C</sup>
F-49	R <sup>1A</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>
F-50	R <sup>1B</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>
F-51	R <sup>1C</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>
F-52	R <sup>1D</sup>	R <sup>2A</sup>	R <sup>3D</sup>
F-53	R <sup>1A</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>
F-54	R <sup>1B</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>
F-55	R <sup>1C</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>
F-56	R <sup>1D</sup>	R <sup>2B</sup>	R <sup>3D</sup>
F-57	R <sup>1A</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>
F-58	R <sup>1B</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>
F-59	R <sup>1C</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>
F-60	R <sup>1D</sup>	R <sup>2C</sup>	R <sup>3D</sup>
F-61	R <sup>1A</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>
F-62	R <sup>1B</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>
F-63	R <sup>1C</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>
F-64	R <sup>1D</sup>	R <sup>2D</sup>	R <sup>3D</sup>

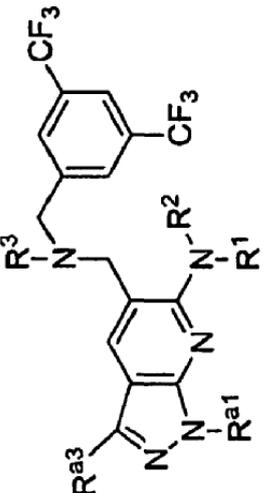
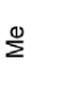
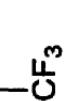
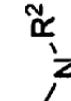
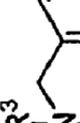
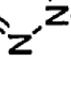
5 Aún en un aspecto adicional de la presente invención, esta divulgación proporciona compuestos de bencilamina, donde el compuesto se selecciona entre cualquiera de los compuestos en las siguientes tablas, que incluyen cualquier combinación de los compuestos proporcionados en estas tablas. Mediante la divulgación de estos compuestos específicos, se pretende incluir cualquier sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, cualquier profármaco y cualquier estereoisómero, que incluye mezclas diastereoméricas, enantiómeros, tautómeros, mezclas racémicas o cualquier combinación de las mismas, de los compuestos divulgados. En cada una de las siguientes tablas, se proporciona el número de Ejemplo (n.º Ej.) para la

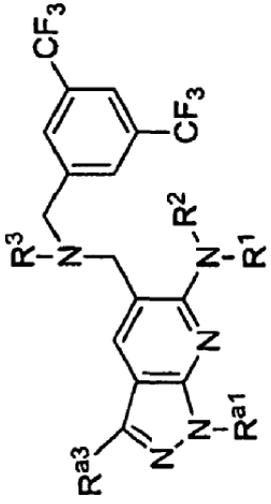
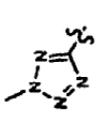
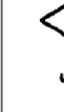
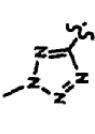
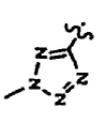
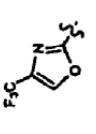
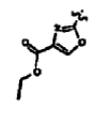
preparación de ese compuesto específico.

Tabla 7. Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

		<b>(IIIb-2-1)</b>						
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>e1</sup>	R <sup>a3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
1	(5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutimetil-etil-amina	Me	Me	Et				
2	(5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina	Me	Me					
3	(5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-etil-amina	Me	Me	Et				
4	(5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutimetil-metil-amina	Me	Me	Me				
5	(5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutimetil-ciclopropilmetil-amina	Me	Me					
6	(5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-(2,2-dimetil-propil)-etil-amina	Me	Me	Et				



 <b>(IIIb-2-1)</b>						
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a1</sup>	R <sup>a3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
7	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-isopropil-amina	Me	Me	Et		
8	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-ciclopentil-etil-amina	Me	Me	Et		
9	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-ciclopentil-ciclopropilmetil-amina	Me	Me			
10	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina	Me	Me	Et		
11	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina	Me	Me			
12	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina	Me	H	Et		

 <p style="text-align: center;"><b>(IIIb-2-1)</b></p>						
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a1</sup>	R <sup>a3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
13	(5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina	Me	H			
14	(5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1-etil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina	Et	H			
15	(5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1-etil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina	Et	H	Et		
22	(5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-trifluorometil-oxazol-2-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	Me	Me	Et		
23	éster etílico del ácido(2-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-5-ilmetil)-amino)-oxazol-4-carboxílico	Me	Me	Et		

<p style="text-align: center;"><b>(IIIb-2-1)</b></p>						
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a1</sup>	R <sup>a3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
24	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-ciclopentilmetil-eti)-amina	Me	Me	Et		
25	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-diisobutil)-amina	Me	Me			
26	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-ciclopropilmetil-isobutil)-amina	Me	Me			
27	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-ciclopropilmetil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	Me	Me			
28	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-ciclopropilmetil-amida del ácido ciclopentanocarboxílico	Me	Me			
29	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-ciclopropilmetil-amida del ácido ciclohexanocarboxílico	Me	Me			

(IIIb-2-1)													
							Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a1</sup>	R <sup>a3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
30	N-(5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-N-ciclopropilmetil-acetamida	Me	Me										
31	N-(5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-N-ciclopropilmetil-propionamida	Me	Me										
34	(5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-etil-(tetrahydro-furan-2ilmetil)-amina	Me	Me	Et									

**Tabla 8.** Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

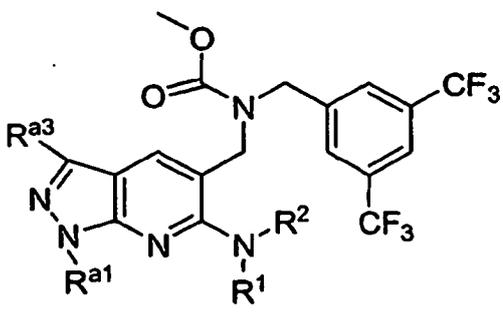
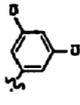
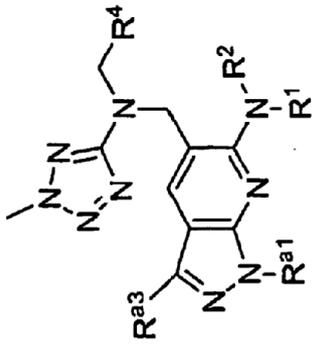
 <p style="text-align: right;"><b>(IIIa-2)</b></p>					
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a1</sup>	R <sup>a3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
16	éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridina-5-ilmetil-carbámico	Me	Me	Et	

Tabla 9. Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

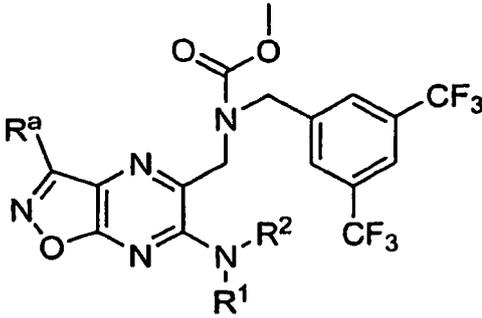
**(IIIb-2-2)**

Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a1</sup>	R <sup>a3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
17	ciclopentilmetil-etil-(5-((3,4,5-trifluoro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-amina	Me	Me	Et		
18	ciclopentilmetil-etil-(5-((3,5-difluoro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-amina	Me	Me	Et		
19	ciclopentilmetil-(1,3-dimetil-5-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)-(3,5-diclorobencil)-amino)-metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-etil-amina	Me	Me	Et		
20	ciclopentilmetil-etil-(5-((3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-amina	Me	Me	Et		

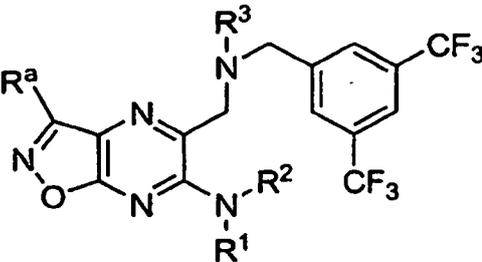
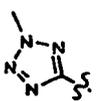
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a1</sup>	R <sup>a3</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
21	bis-ciclopropilmetil-(5-[(3,5-diclorobencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-amina	Me	Me			



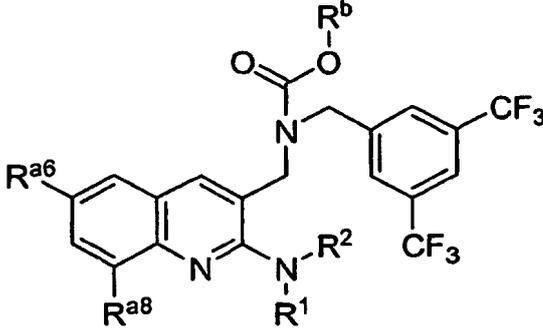
**Tabla 10.** Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

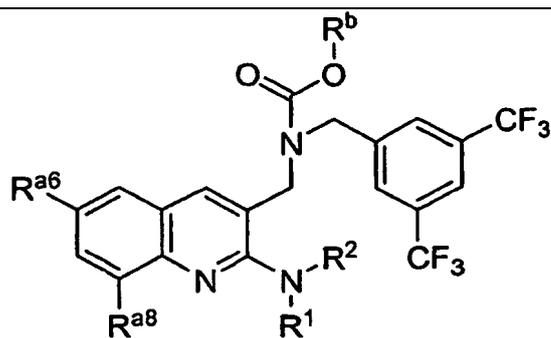
 <p style="text-align: right;"><b>(VIIIa-2)</b></p>				
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
32	éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-3-metil-isoxazol[5,4-b]piridina-5-ilmetil]-carbámico	Me	Et	

**Tabla 11.** Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

 <p style="text-align: right;"><b>(VIIIb-2)</b></p>					
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
33	(5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3-metil-isoxazol[5,4-b]piridina-6-il]-ciclopentilmetil-etil-amina	Me	Et		

5 **Tabla 12.** Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

 <p style="text-align: right;"><b>(IIa-2)</b></p>						
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a6</sup>	R <sup>a8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>b</sup>
35	éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico	H	H	Et		Me

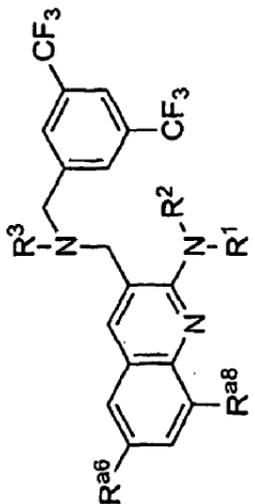


(IIa-2)

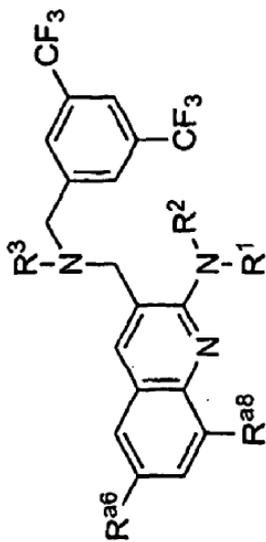
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a6</sup>	R <sup>a8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>b</sup>
41	éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(butil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico	H	H	Et		Et
42	éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclohexilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico	H	H	Et		Et
43	éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-propil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico	H	H			Et
44	éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopropilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico	H	H	Et		Me
45	éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclobutilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico	H	H	Et		Me
46	éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-6-metil-quinolin-3-ilmetil]-carbámico	Me	H	Et		Me
47	éster metílico del ácido [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-carbámico	H	Me			Me

Tabla 13. Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

		<b>(IIb-2)</b>						
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a6</sup>	R <sup>a8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
48	éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-ditiocarbámico	H	H	Et				
49	3-etoxicarbonil-1-(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-1-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-itourea	H	H	Et				
52	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	H	H	Et				
54	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-butil-etil-amina	H	H	Et				
55	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclopropilmetil-etil-amina	H	H	Et				
56	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclobutilmetil-etil-amina	H	H	Et				
57	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina	H	H					

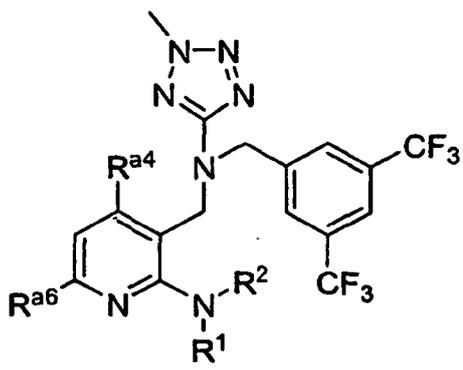
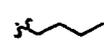


		(IIb-2)						
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a6</sup>	R <sup>a8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
58	(3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	H	H	Et				
59	1-(3,5 bistrifluorometil-bencil)-1-[(2-ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolina-3-ilmetil]-urea	H	H	Et				
61	1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[(2-ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-O-etil isourea	H	H	Et				
63	(3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-metil-tiazol-2-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	H	H	Et				
65	(3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclobutilmetil-etil-amina	H	H	Et				
66	(3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-pirimidin-2-il-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	H	H	Et				
67	(3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-metil-oxazol-2-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	H	H	Et				

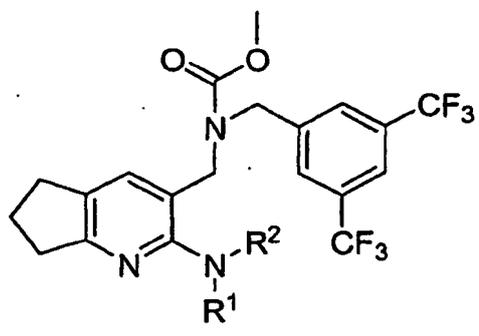


		(IIb-2)					
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a6</sup>	R <sup>a8</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	
68	(3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	H	H	Et			
69	(3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-piridin-2-il-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	H	H	Et			
70	(3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	H	H	Et			
71	(3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	H	H	Et			

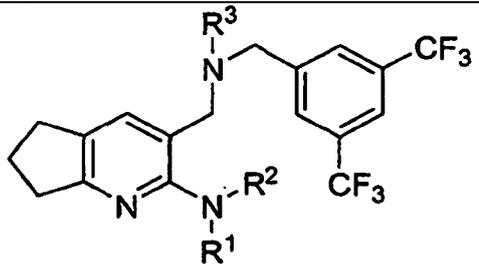
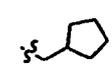
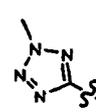
**Tabla 14.** Compuestos de referencia, que tienen la siguiente estructura.

 <p style="text-align: right;"><b>(VIb-2)</b></p>					
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>a4</sup>	R <sup>a6</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
73	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil-)-piridin-2-il)-butil-etil amina	H	H	Et	
79	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina	Me	Me		

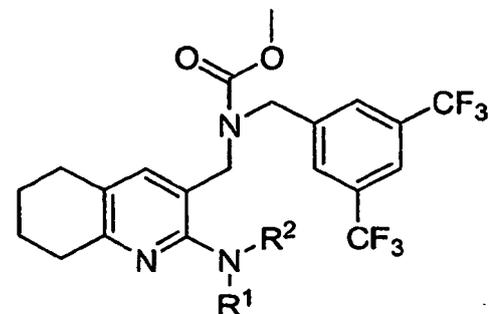
**Tabla 15.** Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

 <p style="text-align: right;"><b>(Va-2)</b></p>			
Ej. n.º	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
75	éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-3-ilmetil]-carbámico	Et	

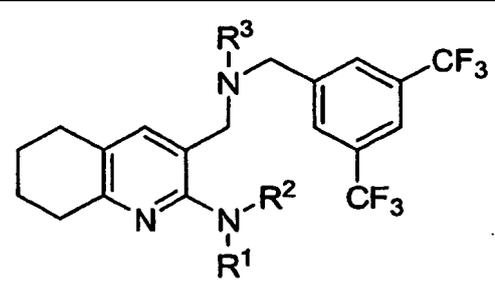
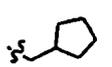
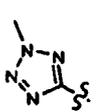
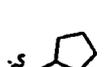
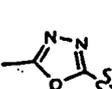
**Tabla 16.** Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

Ej. n.º	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
 <p style="text-align: right;"><b>(Vb-2)</b></p>				
76	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	Et		

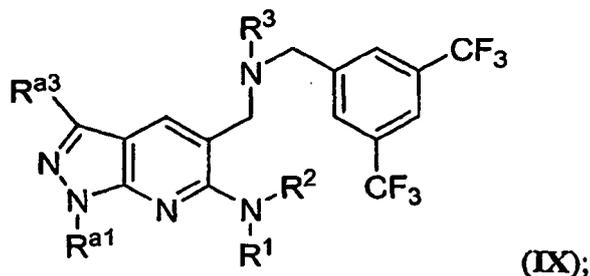
**Tabla 17.** Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

Ej. n.º	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
 <p style="text-align: right;"><b>(IVa-2)</b></p>			
74	éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilmetil]-carbámico	Et	

**Tabla 18.** Los compuestos representativos de acuerdo con esta invención, que tienen la siguiente estructura.

Ej. n.º	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
 <p style="text-align: right;"><b>(IVb-2)</b></p>				
77	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	Et		
78	(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino]-metil}-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina	Et		

Aún en otro aspecto de esta invención se proporcionan compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), y composiciones que comprenden compuestos de bencilamina, que tienen la siguiente fórmula:

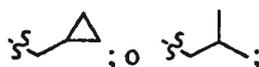


5 o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

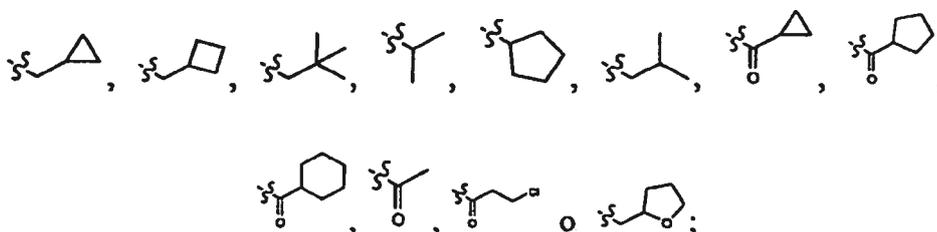
10  $R^{a1}$  es Me o Et;

$R^{a3}$  es H, Me o Et;

15  $R^1$  es Me, Et,



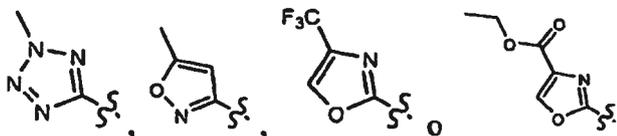
$R^2$  es



20

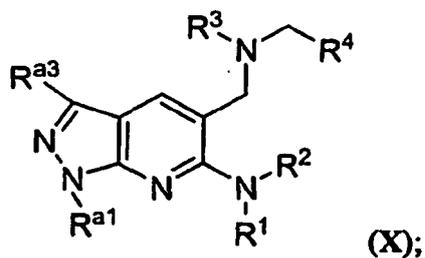
y

25  $R^3$  es



30

Otro aspecto de esta invención proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), y composiciones que comprenden compuestos de bencilamina, que tienen la siguiente fórmula:



o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

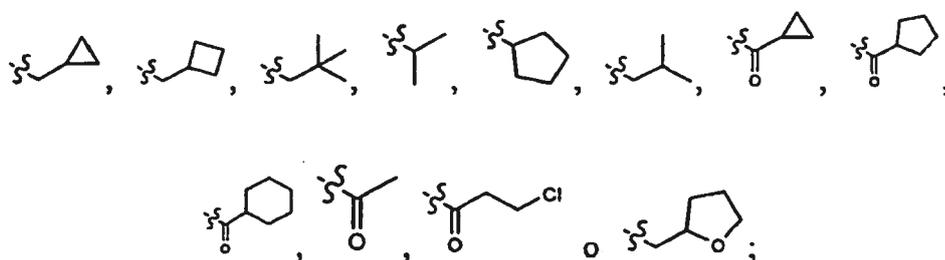
5  $R^{a1}$  es Me o Et;

$R^{a3}$  es H, Me o Et;

10  $R^1$  es Me, Et,

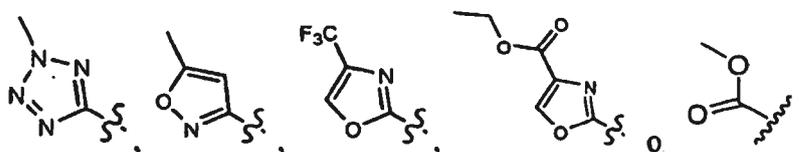


$R^2$  es



15

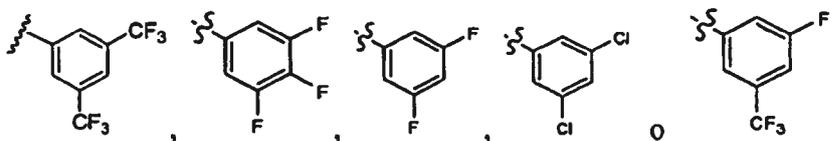
$R^3$  es



20

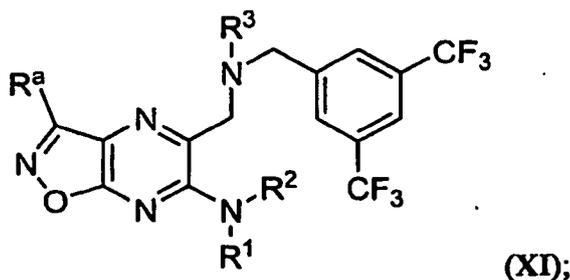
y

$R^4$  es



25

Todavía en otro aspecto de esta invención se proporcionan compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), y composiciones que comprenden compuestos de bencilamina, que tienen la siguiente fórmula:



30

o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una

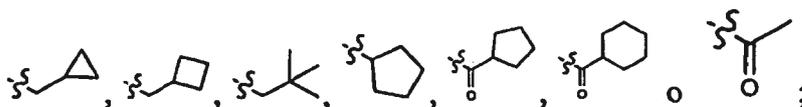
mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

5  $R^a$  es H, Me o Et;

$R^1$  es Me, Et o

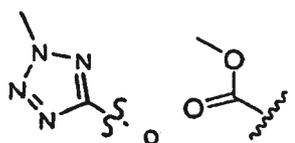


10  $R^2$  es

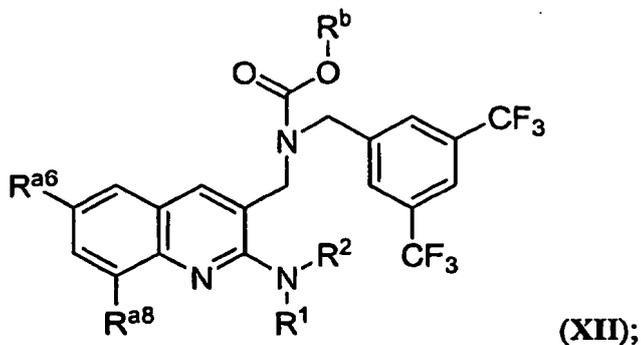


15 y

$R^3$  es



20 Aún en un aspecto adicional de esta invención se proporcionan compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), y composiciones que comprenden compuestos de bencilamina, que tienen la siguiente fórmula:



25 o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

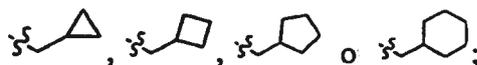
30  $R^{a6}$  es H, Me o Et;

$R^{a8}$  es H, Me o Et;

$R^1$  es Me, Et, Pr, Bu o

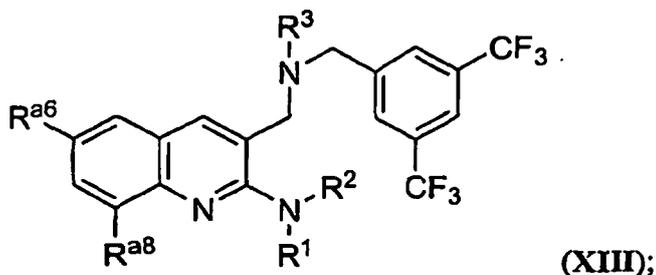


35  $R^2$  es Et, Pr, Bu,



y  
R<sup>b</sup> es Me o Et.

5 Todavía en un aspecto adicional de esta invención se proporcionan compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), y composiciones que comprenden compuestos de bencilamina, que tienen la siguiente fórmula:



10 o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

R<sup>a6</sup> es H, Me o Et;

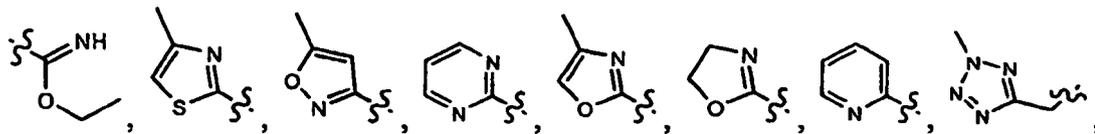
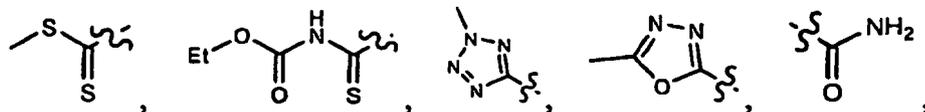
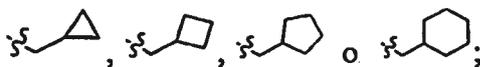
15 R<sup>a8</sup> es H, Me o Et;

R<sup>1</sup> es Me, Et o

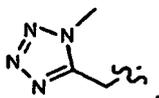


20 R<sup>2</sup> es Et, Pr, Bu,

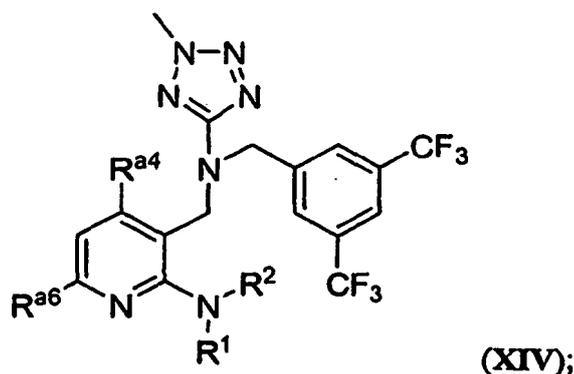
y  
25 R<sup>3</sup> es



o



Todavía otro aspecto de esta invención proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), y composiciones que comprenden compuestos de bencilamina, que tienen la siguiente fórmula:

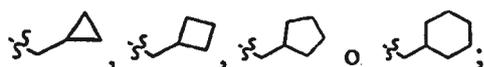


o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

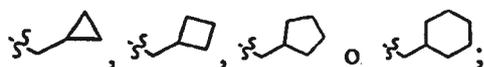
R<sup>a4</sup> es H, Me o Et;

R<sup>a6</sup> es H, Me o Et;

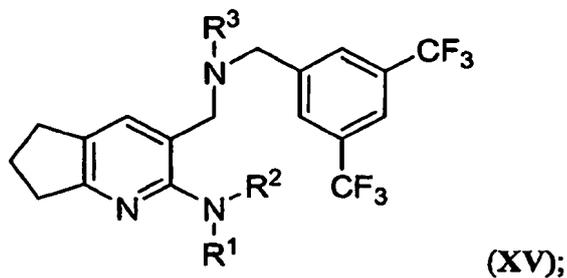
R<sup>1</sup> es Me, Et, Pr, Bu,



R<sup>2</sup> es Me, Et, Pr, Bu,

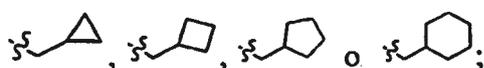


Aún en otro aspecto de esta invención se proporcionan compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), y composiciones que comprenden compuestos de bencilamina, que tienen la siguiente fórmula:



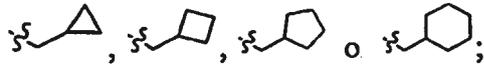
o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

R<sup>1</sup> es Me, Et, Pr, Bu,



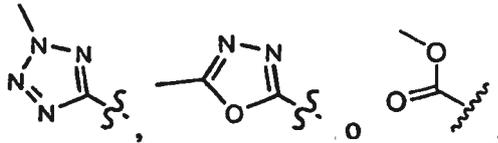
y

R<sup>2</sup> es Me, Et, Pr, Bu,



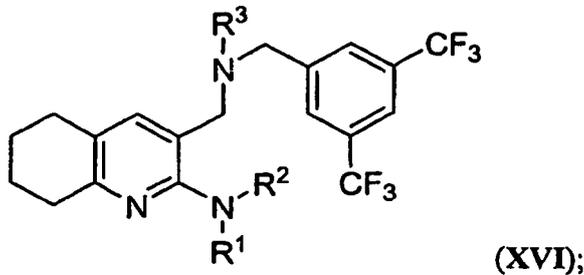
5 y

R<sup>3</sup> es



10

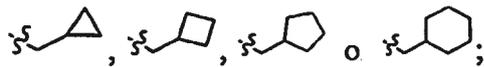
Otro aspecto de esta invención proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), y composiciones que comprenden compuestos de bencilamina, que tienen la siguiente fórmula:



15

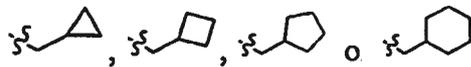
o una sal, que incluye una sal farmacéuticamente aceptable o no farmacéuticamente aceptable, un profármaco, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

20 R<sup>1</sup> es Me, Et, Pr, Bu,

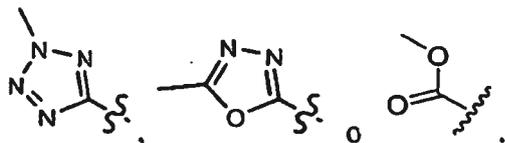


25 y

R<sup>2</sup> es Me, Et, Pr, Bu,



30 R<sup>3</sup> es

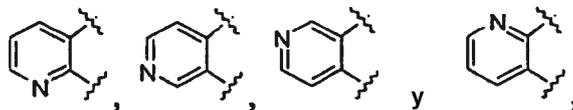


35 Otro aspecto de esta invención proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con fórmula (I), y composiciones que comprenden compuestos de bencilamina donde el compuesto es:

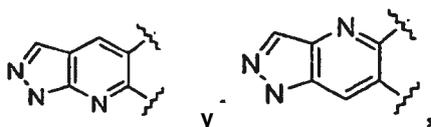
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
- 5 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-etil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-ciclopropilmetil-amina;
- 10 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-(2,2-dimetil-propil)-etil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-etil-isopropil-amina;
- 15 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopentil-etil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopentil-ciclopropilmetil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina;
- 20 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina;
- 25 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
- 30 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-trifluorometil-oxazol-2-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;
- éster etílico del ácido (2-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilmetil)-amino)-oxazol-4-carboxílico;
- 35 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-diisobutil-amina;
- 40 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-isobutil-amina;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
- 45 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
- N*-(5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-*N*-ciclopropilmetil-acetamida;
- N*-(5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3-cloro-*N*-ciclopropilmetil-propionamida;
- 50 (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-etil-(tetrahydro-furan-2ilmetil)-amina;
- éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-il-metil]-carbámico;
- 55 ciclopropilmetil-etil-(5-((3,4,5-trifluoro-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-amina;
- ciclopentilmetil-etil-(5-((3,5-difluoro-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-amina;
- ciclopentilmetil-(1,3-dimetil-5-((2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-(3,5-diclorobencil)-amino)-metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-etil-amina;
- 60 ciclopropilmetil-etil-(5-((3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-amina;
- bis-ciclopropilmetil-(5-((3,5-diclorobencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-amina;
- 65 éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-3-metil-isoxazol[5,4-*b*]piridina-5-ilmetil]-carbámico;

- (5-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-3-metil-isoxazol[5,4-*b*]piridina-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;  
 éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(butil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;  
 5 éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclohexilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;  
 éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-propil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;  
 éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopropilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;  
 éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclobutilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;  
 10 éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-6-metil-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;  
 éster metílico del ácido [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-[2-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-carbámico];  
 éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-ditiocarbámico;  
 15 3-etoxicarbonil-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-tiourea;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-butil-etil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopropilmetil-etil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclobutilmetil-etil-amina;  
 20 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-8-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolina-3-ilmetil]-urea;  
 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-O-etil isourea;  
 25 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-metil-tiazol-2-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclobutilmetil-etil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-pirimidin-2-il-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-metil-oxazol-2-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 30 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-piridin-2-il-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 35 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-piridin-2-il)-butil-etil amina;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;  
 éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-6,7-dihidro-5*H*-[1]piridin-3-ilmetil]-carbámico;  
 40 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-6,7-dihidro-5*H*-[1]piridina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;  
 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina;  
 45 (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino)-metil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina; o  
 cualquier combinación de las mismas.
- 50 La presente invención también incluye cualquier combinación de compuestos proporcionados en el presente documento, que incluye cualquier sal, que incluye sales farmacéuticamente aceptables y farmacéuticamente no aceptables, o cualquier mezcla de las mismas. La presente invención también incluye cualquier estereoisómeros de compuestos proporcionados en el presente documento, que incluye cualquier combinación de estereoisómeros.
- 55 En este aspecto de la presente invención, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser quirales o aquirales o pueden existir en forma de mezclas racémicas, diastereómeros, enantiómeros puros, un profármaco, un tautómero o cualquier mezcla de los mismos. Para compuestos quirales, se abarcan en el presente documento enantiómeros separados, diastereómeros separados y cualquier mezcla de enantiómeros, diastereómeros o ambos, tal como, por ejemplo, (R), (S) o una mezcla de isómeros (R) y (S). En este aspecto, pueden obtenerse isómeros ópticos individuales o isómeros particularmente deseados usando reactivos quirales para obtener una forma isomérica simple en un proceso de resolución donde sea aplicable, o llevando a cabo la reacción en presencia de reactivos o catalizadores en sus formas enantiomérica o diastereomérica simple.
- 60
- 65 Salvo que se especifique otra cosa, cualquier compuesto ilustrado en el presente documento, que incluye cualquier compuesto de fórmula (I), se pretende que incluya todos los posibles isómeros o regioisómeros de posición que podrían estar incluidos en una fórmula dada, incluyendo todos los posibles isómeros de posición que surgen de la

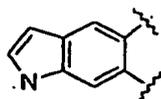
posición de un heteroátomo o heterogrupo dentro de un anillo heterocíclico. Por ejemplo, cuando el anillo A de fórmula (I) es piridina, los isómeros posicionales posibles incluyen



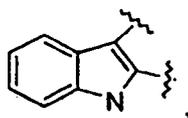
5 y cada uno de estos isómeros se pretende que estén incluidos en la fórmula (I) cuando el anillo A es piridina. De manera similar, cuando el anillo A es pirazolopiridina, los isómeros posicionales posibles incluyen



10 y cada uno de estos isómeros se pretende que estén incluidos en la fórmula (I) cuando el anillo A es pirazolopiridina. Además, cuando el anillo A es un sistema bicíclico la invención también contempla otros isómeros de tales sistemas de anillo, por ejemplo cuando el anillo A es indol, los posibles isómeros incluyen



15 y



20 y cada uno de estos isómeros se pretende que estén incluidos en la fórmula (I) cuando el anillo A es indol.

En un aspecto, los métodos para la resolución de los compuestos racémicos incluyen, pero sin limitación: usando resolución microbiana; resolver las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales, tales como ácido mandélico, ácido alcanforsulfónico, ácido tartárico, ácido láctico y similares cuando sea aplicable; o resolver las sales diastereoméricas formadas con bases quirales, tales como brucina, alcaloides cinchona y sus derivados; y similares. Los métodos comúnmente usados se recopilan en Jaques, et al. en *Enantiomers, Racemates and Resolution*; Wiley-Interscience, 1981. Por ejemplo, en su caso, los compuestos de fórmula (I) pueden resolverse mediante el tratamiento de aminas quirales, aminoácidos o aminoalcoholes obtenidos a partir de aminoácidos; usando condiciones de reacción convencionales para convertir un ácido en una amida; por separación de diastereómeros por cristalización fraccionada o por cromatografía; o por preparación de los estereoisómeros de fórmula (I) hidrolizando la amida diastereomérica pura.

35 Como se usa en el presente documento, las expresiones sal "farmacéuticamente aceptable" o sal "farmacológicamente aceptable" se refiere a una sal o complejo del compuesto o compuestos en los que el compuesto puede ser aniónico o catiónico y está asociado con un contra catión o anión, respectivamente, que generalmente se considera adecuado para consumo humano o animal. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable puede referirse a una sal de un compuesto divulgado en el presente documento que se forma después de la reacción o complejación con un ácido cuyo anión generalmente se considera adecuado para el consumo humano o animal. Es este aspecto, las sales farmacológicamente aceptables incluyen sales con ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos. Ejemplos de sales farmacológicamente aceptables incluyen, pero sin limitación, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, propionato, lactato, maleato, malato, succinato, tartarato y similares.

45 Las sales también pueden formarse mediante la desprotonación de un resto ácido de un compuesto, tal como un resto de ácido carboxílico, OH o NH y similares, usando una base tal como una base orgánica, una base inorgánica, una base organometálica, una base de Lewis, una base de Brønsted o cualquier combinación de las mismas. En casos donde los compuestos llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales metálicas alcalinas, sales metálicas alcalinotérreas o sales con bases orgánicas y similares. Es este aspecto, ejemplos de sales metálicas alcalinas incluyen, pero sin limitación, sales sódicas y potásicas y ejemplos de sales básicas orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de meglumina y similares. Las sales farmacológicamente

aceptables pueden prepararse por medios convencionales. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables, y los métodos de preparar tales sales, se encuentran, por ejemplo, en Berg et. al., J. Pharma. Sci, 66, 1-19 (1977).

5 En un aspecto adicional, la invención también proporciona una composición que comprende al menos un compuesto como se divulga en el presente documento, incluyendo una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto como se divulga en el presente documento. Es este aspecto, puede presentarse al menos un compuesto en forma de compuesto neutral, como una sal o como cualquier combinación del mismo. Esta invención también incluye una composición que comprende al menos un compuesto  
10 como se divulga en el presente documento, y que opcionalmente comprende un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un vehículo, un auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato o cualquier combinación de los mismos. En otro aspecto, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como se divulga en el presente documento, y que además, opcionalmente comprende un agente seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente inmonosupresivo, una citocina, un agente citotóxico, un agente antiinflamatorio, un agente antidiabético, un agente antirreumático, un agente cardiovascular o cualquier combinación de los mismos.

Además, la invención abarca una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto como se divulga en el presente documento, y que opcionalmente comprende un aditivo farmacéuticamente aceptable  
20 seleccionado entre un vehículo, un auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato o cualquier combinación de los mismos, donde la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, una cápsula, un jarabe, un sello, un polvo, un gránulo, una solución, una suspensión, una emulsión, un bolo, una pastilla para chupar, un supositorio, una crema, un gel, una pasta, una espuma, una pulverización, un aerosol, una microcápsula, un liposoma o un parche transdérmico.

## 25 PROFÁRMACOS

Los compuestos pueden formularse y administrarse en una forma de profármaco. En general, los profármacos comprenden derivados funcionales de los compuestos reivindicados que son capaces de activarse o convertirse  
30 enzimáticamente en la forma precursora más activa. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarca el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente divulgado o con un compuesto que no puede divulgarse específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Wihnan, 14  
35 Biochem. Soc. Trans. 375-82 (1986); Stella et al., Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, in Directed Drug Delivery 247-67 (1985).

Por lo tanto, en un aspecto, los "profármacos" de los compuestos divulgados en el presente documento se refieren a especies que tienen grupos química o metabólicamente escindibles donde, en condiciones fisiológicas, las especies se convierten, proporcionan, liberan o se transforman en los compuestos divulgados en el presente documento. De esta manera, los profármacos pueden liberar los compuestos activos farmacéuticamente in vivo divulgados en el presente documento. Por ejemplo, los profármacos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contiene tiosulfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contiene péptido, profármacos modificados con D-aminoácido, profármacos glicosilados,  
45 profármacos que contienen  $\beta$ -lactama, profármacos que contiene fenoxiacetamida opcionalmente sustituidos, profármacos que contiene fenilacetamida opcionalmente sustituidos, profármacos 5-fluorocitosina u otro 5-fluorouridina que pueden convertirse en otras especies más activas y similares. En otro aspecto, los profármacos de la presente invención incluyen, pero sin limitación derivados de ácido carboxílico, sulfonamida, amina, hidroxilo y similares, que incluyen otros grupos funcionales e incluyen cualquier combinación de los mismos.

50 En otro aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende uno o más compuestos de cualquier fórmula en cualquier combinación descrita anterior y que comprende opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un vehículo, un auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato o cualquier combinación de los mismos. En un aspecto relacionado, esta invención proporciona los compuestos como se define en las reivindicaciones para su uso en un método para tratar un estado de afección o enfermedad, tal como dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, trastornos cardiovasculares, tales como angina, isquemia, íctus, infarto de miocardio (IM), lesión por reperfusión, reestenosis e hipertensión, y enfermedades vasculares diabéticas, tales como retinopatía diabética y endotoxemia. que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto como se divulga en el presente documento.

## MÉTODOS SINTÉTICOS

65 En el presente documento se proporcionan esquemas de reacción generales que detallan los enfoques sintéticos para los compuestos de bencilamina divulgados en el presente documento. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con esta divulgación podrían prepararse como se muestra en los Esquemas específicos y/o como se ilustra en los

Ejemplos usando métodos sintéticos estándar y materiales de partida, que están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse a partir de precursores disponibles en el mercado usando métodos sintéticos conocidos en la técnica, o variaciones de los mismos como los apreciados por los expertos en la materia. Cada variable en los siguientes esquemas se refiere a cualquier grupo consistente con la descripción de los compuestos proporcionados en este documento. En cada esquema sintético o ejemplo proporcionado, los sustituyentes en cualquier estructura que se ilustran en el esquema o el ejemplo que no se especifican se seleccionan como se divulgan de acuerdo con las fórmulas generales de los compuestos proporcionados en el presente documento.

Los siguientes procedimientos generales podrían usarse en los esquemas de reacciones y en los Ejemplos proporcionados en el presente documento.

La halogenación podría llevarse a cabo usando reactivos, tales como oxiclóruo de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ), cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ) y similares, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente  $80\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , durante aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas, seguido de ajuste del pH de la mezcla resultante a un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7.

La aminación podría llevarse a cabo usando aminas en presencia de un disolvente elegidos entre acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida y similares, con o sin una base. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, *N,N*-diisopropil etil amina, carbonato potásico carbonato sódico, hidruro sódico y similares. Típicamente, la temperatura de reacción fue de aproximadamente  $20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , y típicamente la duración de la reacción estuvo en el intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 20 horas.

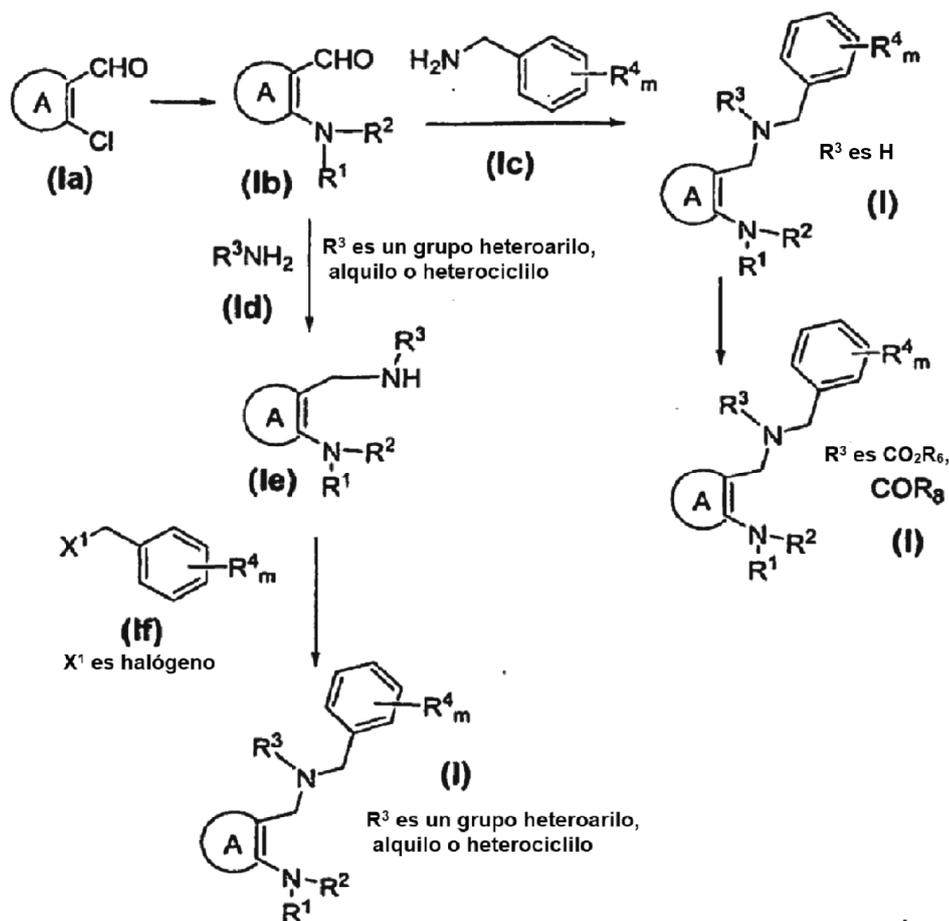
Por lo tanto, un aspecto adicional de la invención se refiere a los procesos de preparación de compuestos de fórmulas proporcionadas en el presente documento. Cualquier compuesto de cualquier fórmula divulgada en el presente documento pueden obtenerse usando procedimientos proporcionados en los Esquemas de reacción, así como procedimientos proporcionados en los Ejemplos, seleccionando materiales de partida adecuados y siguiendo los procedimientos análogos. Por lo tanto, cualquier compuesto de cualquier fórmula divulgada o ejemplificada en el presente documento, pueden obtenerse usando los materiales de partida apropiados y los reactivos apropiados, con las sustituciones deseadas y siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en el presente documento. Por lo tanto, un experto en la materia comprenderá fácilmente, que los esquemas de reacción divulgados en el presente documento pueden adaptarse para preparar cualquier compuesto de esta divulgación, por lo tanto, cualquier discusión de una etapa en particular en un esquema de reacción pretende reflejar un método o un conjunto de consideraciones que pueden usarse para llevar a cabo esa etapa. Esta discusión de una etapa en particular no pretende ser limitante, sino más bien ejemplar, de un método particular y conjunto de condiciones mediante las cuales puede realizarse esa etapa.

En un aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención podrían prepararse como se ilustra en al menos uno de los siguientes Esquemas 1-5. En algunos casos, los reactivos y materiales de partida pertinentes están disponibles en el mercado. En otros casos, los reactivos y materiales de partida pertinentes se fabricaron mediante procedimientos sintéticos convencionales en química orgánica y heterocíclica y son conocidos por un experto relevante en la materia. Estas técnicas fueron análogas a la síntesis de intermedios similares estructuralmente conocidos o materiales de partida y los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos a continuación. Por ejemplo, las siguientes referencias divulgaron los procedimientos exactos o procedimientos análogos para la preparación de muchos de los intermedios descritos en los Esquemas 1-5: Synlett., 2001, n.º: 2, 251-253; Synthesis 2001, 1185-1196; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1987, 351-355; Journal of Organic Chemistry Vol: 30, 1965, 3593-3596; Journal of Heterocyclic Chemistry 1982, 809-811. Tales procedimientos conocidos incluyen la reducción de aldehídos, cianación, alquilación de aminas, bencilación, acilación de aminas, sulfonilación de aminas, aminación reductora, hidrólisis de nitrilos, esterificación de ácidos carboxílicos y conversiones de ácidos carboxílicos a amida y similares.

Por lo tanto, en los siguientes esquemas representativos, las materiales de partida, ya están disponibles en el mercado o sean fácilmente preparable usando procedimientos bien conocidos, usando materiales de partida y/o reactivos que tiene la sustitución apropiada. Como el contexto de cualquier esquema o ejemplo exige o permite, los sustituyentes en cualquier estructura que no se especifican se seleccionan como se proporciona en el presente documento en la descripción general de los compuestos.

En un aspecto, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.

Esquema 1



5 Las etapas representativas del Esquema 1 incluyen las siguientes. El compuesto de fórmula (1a) podría convertirse a un compuesto de fórmula (1b) mediante una reacción de aminación usando  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ , en un disolvente polar, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) y una base, tal como carbonato sódico o carbonato potásico. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de un disolvente, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano o tolueno. La base también podría seleccionarse entre carbonato de cesio, butóxido terciario potásico y similares.

10 La aminación reductora del compuesto de fórmula (1b) con un compuesto de fórmula (1c), en presencia de un agente reductor, tal como  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ,  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ ,  $\text{NaBH}_4$  y similares, en un disolvente alcohólico ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol y similar, o un disolvente clorado, tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similar, junto con un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico diluido, produce un compuesto de fórmula (I), donde  $\text{R}^3$  es típicamente hidrógeno. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas.

15 El compuesto de fórmula (I), donde  $\text{R}^3$  es hidrógeno, podría convertirse a un compuesto de fórmula (I), donde  $\text{R}^3$  es típicamente  $\text{CO}_2\text{R}^6$  o  $\text{COR}^8$ , donde  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$  son como se definen en el presente documento, haciendo reaccionar con un compuesto de fórmula  $\text{X}^1\text{CO}_2\text{R}^6$  o  $\text{X}^1\text{COR}^8$ , donde  $\text{X}^1$  puede ser halógeno, en presencia de una base, tal como carbonato potásico en un disolvente, tal como tetrahidrofurano. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de acetona, acetonitrilo y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 55 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 5 horas.

25 La aminación reductora de compuestos de fórmula (1b) con un compuesto de fórmula (1d) donde  $\text{R}^3$  puede ser heteroarilo, alquilo, heterociclilo; en presencia de agentes de reducción como  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ ,  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ ,  $\text{NaBH}_4$  y similares, en un medio de disolvente alcohólico ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), tal como etanol, propanol, isopropanol y similares, junto con un ácido como ácido acético o ácido clorhídrico diluido, podría producir un compuesto de fórmula (1e). En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas.

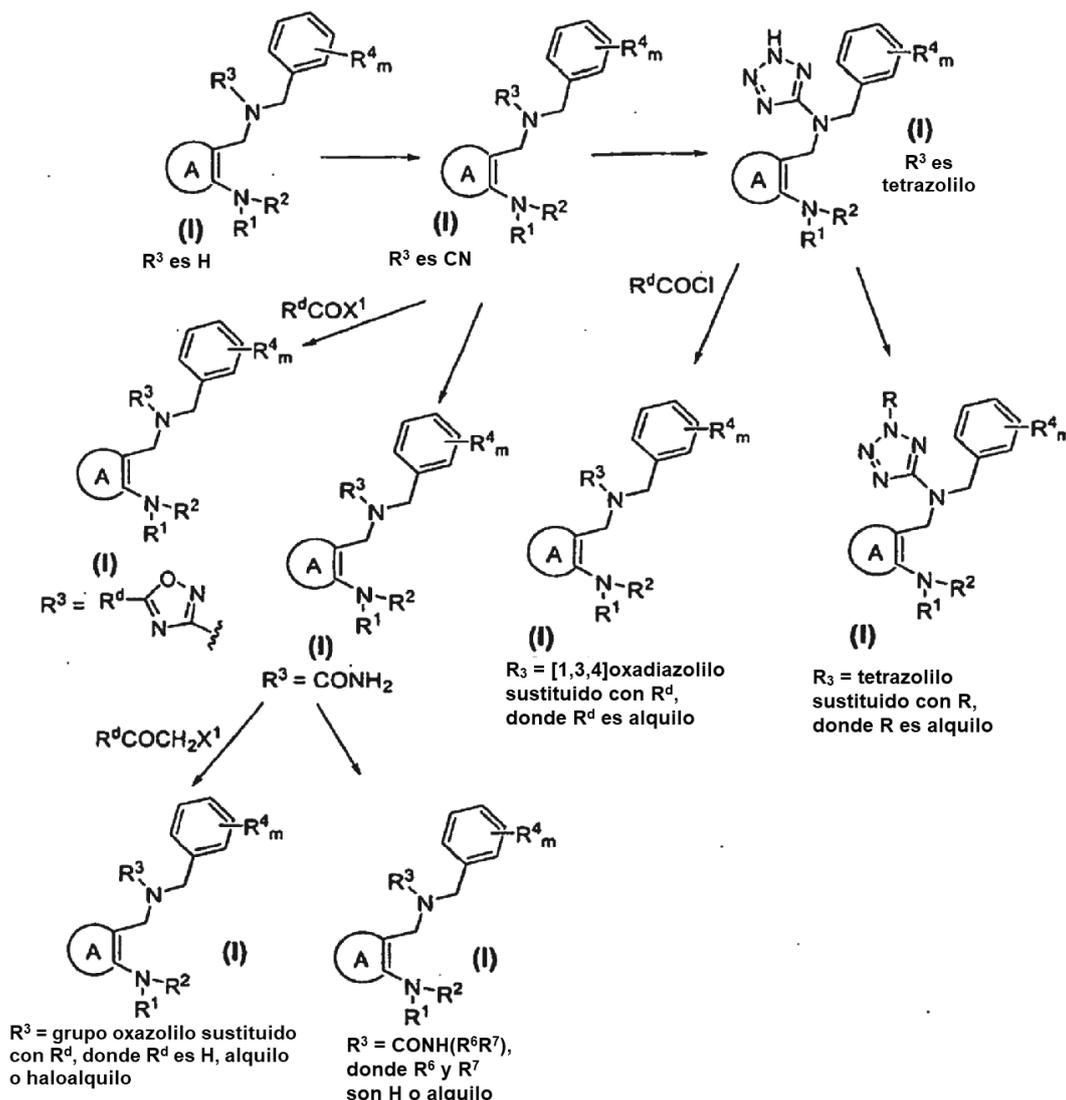
El compuesto de fórmula (Ie) podría hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (If) donde X<sup>1</sup> puede ser un grupo saliente, tal como halógeno, mesiloxi, tosilo y similares, para obtener un compuesto de fórmula (I), donde R<sup>3</sup> puede ser alquilo, heteroarilo, heterociclilo, en presencia de una base como hidruro sódico o hidruro potásico. La reacción podría llevarse a cabo en un disolvente, tal como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano tolueno y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 55 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 5 horas.

5

En otro aspecto, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.

10

**Esquema 2**



15 En este esquema, el compuesto de fórmula (I), donde R<sup>3</sup> puede ser hidrógeno, podría convertirse a un compuesto de fórmula (I), donde R<sup>3</sup> puede ser un grupo CN, en presencia de bromuro de cianógeno (CNBr), usando un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, acetonitrilo, un alcohol (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o similar, junto con una base, tal como bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 55 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 5 horas.

20

El compuesto de fórmula (I), donde R<sup>3</sup> puede ser un grupo ciano (CN), puede convertirse a un compuesto de fórmula (I), donde R<sup>3</sup> es un grupo tetrazolilo haciendo reaccionar el compuesto ciano con azida sódica o azida potásica, en presencia de sales de zinc, tal como ZnBr<sub>2</sub>. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, alcoholes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) y similares.

25

5 Los compuestos de fórmula (I) donde  $R^3$  es tetrazolilo podrían convertirse en un compuesto de fórmula (I) donde  $R^3$  es un tetrazolilo sustituido con alquilo, haciendo reaccionar el compuesto tetrazolilo con reactivos alquilantes, tales como haluros de alquilo o sulfatos de dialquilo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico hidruro sódico y similar, junto con un catalizador de transferencia de fase, tal como haluro de tetraalquilamonio o haluro de tetraarilamonio, en un medio disolvente, tal como agua, dimetilformamida, acetonitrilo y similares.

10 Los compuestos de fórmula (I), donde  $R^3$  es tetrazolilo, podrán convertirse a un compuesto de fórmula (I) donde  $R^3$  es un [1,3,4]oxadiazolilo sustituido con alquilo, haciendo reaccionar el compuesto tetrazolilo con el cloruro de ácido correspondiente en un disolvente, tal como piridina. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 140 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas.

15 Los compuestos de fórmula (I), donde  $R^3$  es un grupo ciano (CN), podrían hidrolizarse en presencia de una base, tal como KOH, NaOH y similares, junto con una cantidad catalítica de  $H_2O_2$ , típicamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 6 horas, para producir un compuesto de fórmula (I) donde  $R^3$  es  $CONH_2$ .

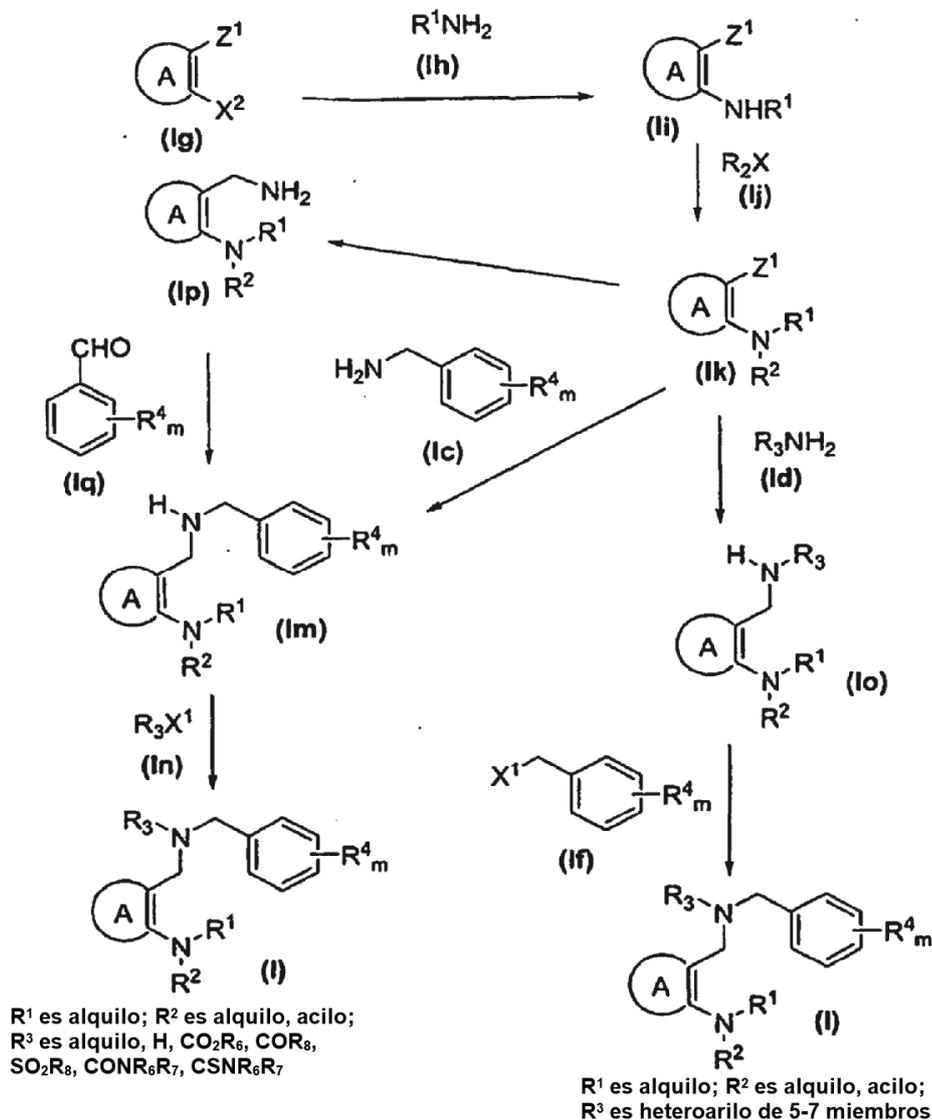
20 Los compuestos de fórmula (I) donde  $R^3$  es un grupo  $CONH_2$ , podrían convertirse a un compuesto de fórmula (I) donde  $R^3$  es  $CONR^6R^7$ , y donde  $R^6$  y  $R^7$  independientemente podrían ser hidrógeno o un alquilo como se especifica en el presente documento, haciendo reaccionar haluros de alquilo, en presencia de una base, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico y similares, junto con un catalizador de transferencia de fase, tal como haluro de tetraalquilamonio, hidrogenosulfato de tetraalquilamonio o haluro de tetraarilamonio, en un disolvente, tal como benceno, tolueno y similares.

25 Los compuestos de fórmula (I) donde  $R^3$  puede ser un grupo  $CONH_2$ , también podría hacerse reaccionar con un compuesto de general fórmula  $R^dCOCH_2X^1$ , donde  $R^d$  puede ser hidrógeno, alquilo, o haloalquilo, y  $X^1$  puede ser un grupo saliente, tal como halógeno, en presencia de un disolvente alcohólico, tal como *tert*-butanol, isopropanol y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 60 °C a  
30 aproximadamente 120 °C, para producir un compuesto de fórmula (I) donde  $R^3$  puede ser un grupo oxazolilo  $R^d$  sustituido.

35 Los compuestos de fórmula (I) donde  $R^3$  es un grupo ciano (CN), podrían hacerse reaccionar con hidroxil amina en un disolvente, tal como 1,4-dioxano, tolueno y similares, seguido de la adición de un compuesto de fórmula general  $R^dCOX^1$ , donde  $R^d$  puede ser un alquilo y  $X^1$  puede ser halógeno, junto con una base, tal como piridina, para producir un compuesto de fórmula (I), donde  $R^3$  puede ser un grupo 1,2,4-oxadiazolilo  $R^d$  sustituido.

40 En otro aspecto más, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.

Esquema 3



5 En este esquema, la síntesis pueden comenzar con un compuesto de fórmula (Ig) donde  $Z^1$  puede ser un aldehído, acetal o CN, y  $X^2$  puede ser un halógeno, que podrían hacerse reaccionar con un nucleófilo de fórmula (Ih), donde  $R^1$  puede ser alquilo, para obtener un compuesto de fórmula (Ii), usando la metodología conocido por un experto en la bibliografía (véase a continuación). Por ejemplo, la formación de una amina secundaria entre una cloropiridina sustituida y la amina primaria (clorhidrato de etilamina) podrían llevarse a cabo en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina y un disolvente, tal como etanol. La base también podría seleccionarse entre otras aminas terciarias, tales como trietil amina (TEA), tributil amina y similares. La reacción podría llevarse a cabo en presencia de un disolvente que incluye, pero sin limitación, *n*-butanol, butanol terciario, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetoxietano y similares. La temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 50 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado. La duración de la reacción podría estar en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 16 horas [Cappelli, A. et. al. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(10): pág. 2574-2586 (2004); Izurni, T., et. al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 11: 2541-2550 (pág. 2003)].

10 El compuesto de fórmula (Ik) podría obtenerse por la alquilación o la acilación de un compuesto de fórmula (Ii) con un compuesto de fórmula (Ij), donde  $R^2$  puede ser un alquilo, un haloalquilo o  $COR^8$ , en presencia de una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, y típicamente la duración de la reacción podría estar en el intervalo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas.

25 El compuesto de fórmula (Ip) podría prepararse reduciendo un compuesto de fórmula (Ik), donde  $Z^1$  puede ser un grupo ciano (CN), usando un agente de reducción apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio (LAH), hidruro de

bis(2-metoxi-etoxi)aluminio y sodio (Red-Al®) y similar, que podría realizarse en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, éter dietílico y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C, y típicamente la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 14 horas.

5 El compuesto de fórmula (**lp**) podría convertirse a un compuesto de fórmula (**lm**) por aminación reductora con un compuesto de fórmula (**lq**). La reacción podría conducirse en presencia de ácido acético, un disolvente, tal como metanol y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de ácido clorhídrico diluido. El disolvente usado, también podría seleccionarse entre alcoholes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>),  
10 tales como etanol, propanol, isopropanol y similares o mezclas de los mismos. La reacción también podría conducirse usando otros agentes de reducción, tales como triacetoxiborohidruro sódico y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas.

15 El compuesto de fórmula (**lk**), un aldehído o acetal, podría convertirse a un compuesto de fórmula (**lm**) por aminación reductora con un compuesto de fórmula (**lc**). La reacción podría conducirse en presencia de ácido acético, un disolvente, tal como metanol y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de ácido clorhídrico diluido. El disolvente usado, también podría seleccionarse entre un alcohol (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), tal como etanol, propanol, isopropanol y similar o mezclas de los mismos. La  
20 reacción también podría conducirse usando otros agentes reductores, tales como triacetoxiborohidruro sódico y agentes reductores similares. Típicamente, la temperatura de la reacción podría mantenerse entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 35 °C, y típicamente, la duración de la reacción podría ser de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas.

25 El compuesto de fórmula (**lm**) se convierte a un compuesto de fórmula (**l**) donde típicamente, R<sup>3</sup> podría ser CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o alquilo, por acilación con un compuesto de fórmula (**ln**), donde X<sup>1</sup> puede ser un grupo saliente, tal como halógeno, mesiloxi y similares. Por ejemplo, el compuesto (**lm**) podría reaccionar con cloroformiato de etilo en presencia de una base, tal como carbonato potásico y un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La reacción también podría llevarse a cabo con otro agente de acilación, tal como  
30 cloroformiato de metilo y similares. La reacción podría llevarse a cabo en presencia de diferentes disolventes, incluyendo, pero sin limitación, acetona, acetonitrilo y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 50 °C, y típicamente la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas.

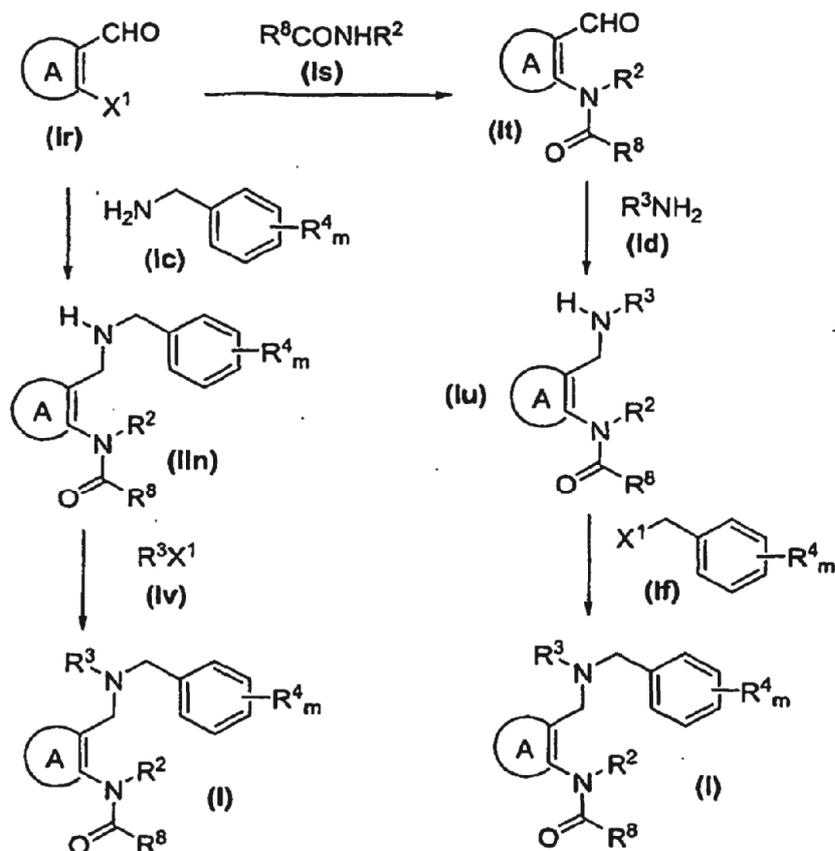
35 El compuesto de fórmula (**lk**) donde Z<sup>1</sup> puede ser un aldehído o acetal, también podría convertirse a un compuesto de fórmula (**lo**) por aminación reductora con un compuesto de fórmula (**ld**) donde R<sup>3</sup> puede ser alquilo, heteroarilo, heterociclilo, en presencia de ácido acético, un disolvente, tal como metanol, y un agente de reducción apropiado, tal como cianoborohidruro sódico. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de ácido clorhídrico diluido. El disolvente usado, también podría seleccionarse entre alcoholes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), tales como etanol, propanol, isopropanol  
40 y similares o mezclas de los mismos. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas.

45 El compuesto de fórmula (**lo**) podría convertirse a un compuesto de fórmula (**l**) donde R<sup>3</sup> puede ser un grupo heteroarilo de 5-7 miembros, por una reacción de bencilación con un compuesto de fórmula (**lf**), donde X<sup>1</sup> puede ser un grupo saliente, tal como halógeno, mesiloxi y similar, en presencia de una base, tal como hidruro sódico y un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida. La base también podría seleccionarse a partir de bases, que incluyen hidruro potásico, y similares. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de un disolvente, incluyendo, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano tolueno y similares. Típicamente, la temperatura de la reacción podría estar  
50 en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C.

Aún en otro aspecto, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.

55

Esquema 4



R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo o haloalquilo;  
 R<sup>3</sup> es alquilo, H, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o CSNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo o haloalquilo;  
 R<sup>3</sup> es un heteroarilo de 5-7 miembros

- En este esquema, podría usarse una reacción de amidación de acoplamiento cruzado catalizada por paladio para producir el compuesto de fórmula (It). Por ejemplo, la formación del compuesto de fórmula (It) a partir del haluro de heteroarilo (Ir), donde X<sup>1</sup> puede ser un halógeno, y amida (Is), donde R<sup>8</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser alquilo o arilo, podría lograrse en presencia de un catalizador de paladio, tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, un ligando de fósforo, tal como 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos™), y una base, tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como tolueno. La reacción también podría realizarse en presencia de un disolvente, incluyendo tolueno, xileno, dimetilformamida, tetrahidrofurano 1,4-dioxano y similares, así como mezclas de los mismos. Además, la reacción podría llevarse a cabo en presencia de aproximadamente 1 % mol a aproximadamente 10 % mol de un catalizador de Pd adecuado, tal como Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(DIPHOS)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y similares. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de un ligando, tal como 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (XPBOS), 1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno (DPPF), 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-bifenilo (BINAP), 1,2-bis(difenilfosfina)etano (DIPHOS) y similares. Además, podrían emplearse otras bases, tal como carbonato sódico, carbonato potásico acetato sódico y similares. Típicamente, la temperatura de la reacción podría estar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 125 °C [véase; Yin, J; Buchwald, S. L. Organic Letters, 2(8): pág. 1101-1104 (2000)].
- El compuesto de fórmula (It) podría convertirse a un compuesto de fórmula (Iv) por aminación reductora con un compuesto de fórmula (Ic) en presencia de ácido acético, un disolvente adecuado, tal como metanol, y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de ácido clorhídrico diluido. El disolvente usado, también podría seleccionarse entre alcoholes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), tales como etanol, propanol, isopropanol y similares o mezclas de los mismos. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas.
- El compuesto de fórmula (Iv) podría convertirse a un compuesto de fórmula (I) donde R<sup>3</sup> puede ser CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o un alquilo, e Y puede ser N, por acilación con un compuesto de fórmula (IIn), donde X<sup>1</sup> puede ser un halógeno, en presencia de una base, tal como carbonato potásico y un disolvente, tal como tetrahidrofurano. La reacción, también podría llevarse a cabo en presencia de otros disolventes adecuados, que incluye acetona,

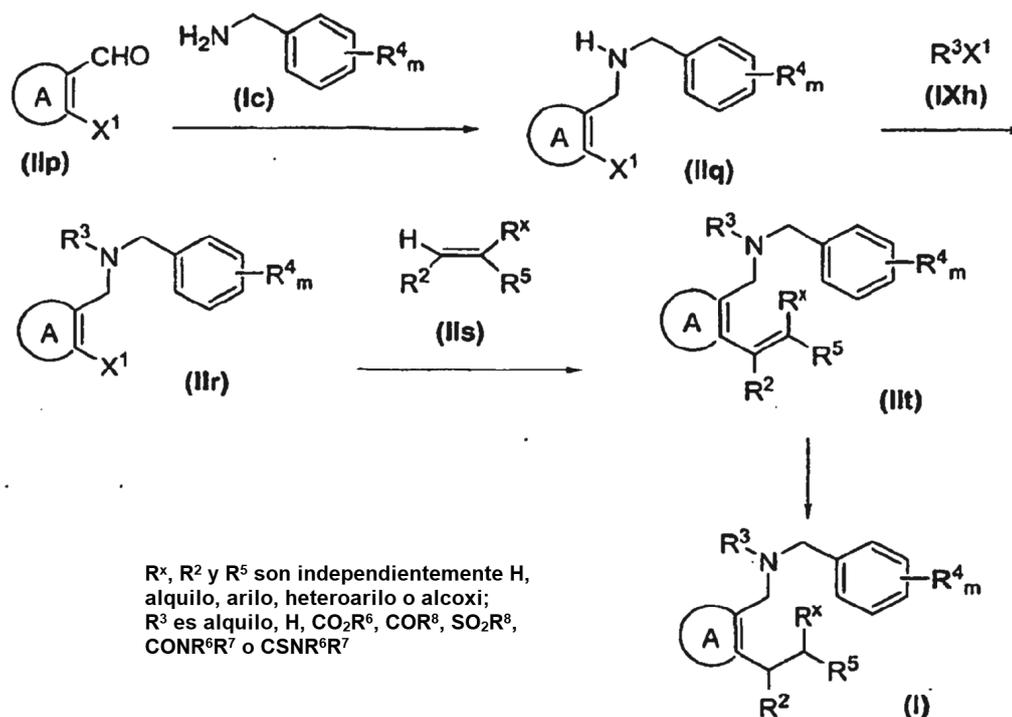
acetonitrilo y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 50 °C, y típicamente la duración de la reacción podría estar en el intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas.

- 5 El compuesto de fórmula (It) se convierte a un compuesto de fórmula (Iu) por aminación reductora con un compuesto de fórmula (Id) donde R<sup>3</sup> puede ser un grupo heteroarilo de 5-7 miembros, en presencia de ácido acético, un disolvente, tal como metanol y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de ácido clorhídrico diluido. El disolvente usado, también podría seleccionarse entre alcoholes (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), tales como etanol, propanol, isopropanol y similar o mezclas de los mismos. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas.

- 15 El compuesto de fórmula (Iu) podría convertirse a un compuesto de fórmula (I) por bencilación con un compuesto de fórmula (If) donde X<sup>1</sup> puede ser un grupo saliente, tal como halógeno, mesiloxi y similar, en presencia de una base, tal como hidruro sódico y un disolvente, tal como dimetilformamida. La base también podría seleccionarse entre hidruro potásico, otros hidruros y similares. La reacción también podría conducirse en presencia de un disolvente, que incluye acetonitrilo, tetrahidrofurano tolueno y similares. Típicamente, la temperatura de la reacción podría estar en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C.

- 20 En otro aspecto más, la presente invención proporciona un proceso general para la preparación de compuesto de fórmula (I), donde R<sup>1</sup> puede ser (CHR<sup>x</sup>)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, donde n es 1 y todos los otros sustituyentes son como se han definido anteriormente. Este proceso general se representa en el siguiente esquema.

**Esquema 5**



- 25 En este esquema, el compuesto de fórmula (Iip) podría convertirse a un compuesto de fórmula (IIq) por aminación reductora con un compuesto de fórmula (Ic) en presencia de ácido acético, un disolvente, tal como metanol y un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico. La reacción también podría llevarse a cabo en presencia de ácido clorhídrico diluido. El disolvente usado también podría seleccionarse entre alcohol (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), tal como etanol, propanol, isopropanol y similar o mezclas de los mismos. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, y la duración de la reacción típicamente podría estar en el intervalo de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas.

- 35 El compuesto de fórmula (IIq) podría convertirse a un compuesto de fórmula (IIr), donde R<sup>3</sup> puede ser CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, por acilación con un compuesto de fórmula (IXh), en presencia de una base, tal como carbonato potásico, y un disolvente, tal como tetrahidrofurano. La reacción, también podría llevarse a cabo en presencia de otros disolventes adecuados, tales como tetrahidrofurano, acetona, acetonitrilo y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción podría mantenerse de aproximadamente 22 °C a aproximadamente 50 °C, y típicamente la duración de la reacción podría estar en el intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 12 horas.

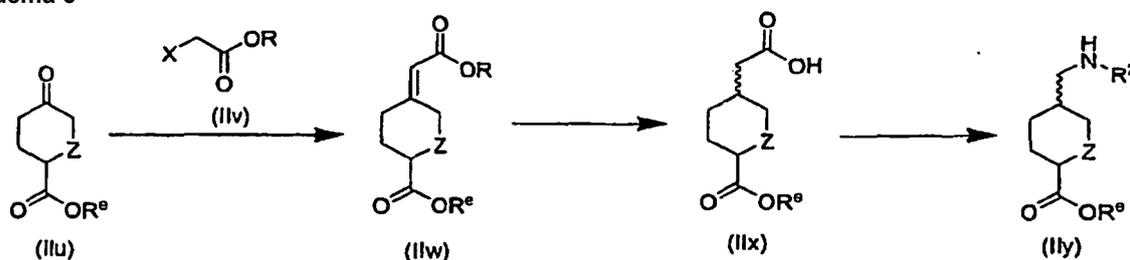
La reacción de formación de enlaces de carbono-carbono del tipo Heck podría llevarse a cabo entre un compuesto de fórmula (IIr) y un compuesto de fórmula (IIs), donde  $R^x$ ,  $iR^2$  y  $R^5$ , independientemente pueden seleccionarse entre hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, ciano, carbalcoxi o alcoxi. Los métodos sintéticos incluyen, por ejemplo, la formación de compuesto de fórmula (IIt) a partir del haluro de heteroarilo (IIr) y una olefina (IIs) en presencia de un catalizador de paladio, tal como acetato de paladio, un ligando de fósforo, tal como trifenilfosfina, una base, tal como trietilamina (TEA) y un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano. La reacción, también podría llevarse a cabo en presencia de otros disolventes adecuados, tales como tolueno, xileno, *N,N*-dimetilformamida, éter dietílico, 1,4-dioxano y similares. Además, esta reacción podría llevarse a cabo en presencia de aproximadamente 1 % mol% a aproximadamente 10 % mol de catalizador de paladio, que incluye pero sin limitación,  $PdCl_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  y similares. La reacción también podría lograrse en presencia de un ligando, que incluye tributilfosfina, triarilfosfina, DPPF, BINAP, DIPHOS y similares. Además, la reacción podría llevarse a cabo en presencia de otras bases, que incluyen carbonato sódico, carbonato potásico acetato sódico y similares. Típicamente, la temperatura de la reacción podría estar en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 125 °C [véase; Franzen, R., Canadian Journal of Chemistry, 78: pág. 957-962 (2000); Negishi, E. et al., Chemical Review, Vol. 96: pág. 365-394 (1996)].

El compuesto de fórmula (I), donde  $R^1$  puede ser  $(CHR^x)_nR^5$ , donde *n* es 1, y todos los otros sustituyentes y abreviaturas son como se definen en el presente documento, podrían obtenerse por reducción de un compuesto de fórmula (IIt). Los métodos sintéticos de reducción incluyen, pero no se limitan a, hidrogenación catalítica, donde el catalizador incluye aproximadamente paladio al 5-10 % sobre carbono, níquel Raney, amalgama sódica (u otro u otros metales apropiados), en presencia de hidrógeno (típicamente de aproximadamente 6,89 kPa a aproximadamente 344,74 kPa), en un disolvente polar, tal como etanol, tetrahidrofurano y similares. Típicamente, la temperatura de la reacción podría estar en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C.

En un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) donde  $R^1$  es  $(CH_2)_nR^dCO_2R^e$  y  $R^2$  es alquilo, y los sustituyentes no especificados se seleccionan como se ha divulgado anteriormente para la fórmula (I), pueden prepararse siguiendo un procedimiento análogo como se describe en los Esquemas 1 a 5, usando precursores, materiales de partida y reactivos que tienen los sustituyentes apropiados.

Aún en otro aspecto, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.

#### Esquema 6



En este esquema, los compuestos de fórmula (IIy) podrían prepararse partiendo de un compuesto de fórmula (IIu), donde *Z* es:  $(CH_2)_r$  y *r* es un número entero de 0 a 2, inclusive, N u O; y  $R^e$  se define de acuerdo con fórmula (I); por procedimientos conocidos para un experto. Los métodos sintéticos aplicables incluyen, por ejemplo, la siguiente secuencia de etapas de reacción: 1) Reacción de Wittig; 2) reducción; 3) hidrólisis del éster; y 4) conversión a la amina.

El compuesto de fórmula (IIy) podría hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (Ia) o (Ig) del Esquema 1 o Esquema 3 para obtener el compuesto correspondiente de fórmula (I).

Además, los compuestos de la fórmulas proporcionados en el presente documento, incluyendo, aunque no de forma limitativa, compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ia'), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IV), (IVa), (IVb), (IVc), (V), (Va), (Vb), (Vc), (VI), (VIa), (VIb), (VIc), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (II-1), (IIa-1), (IIb-1), (III-1), (IIIa-1), (IIIb-1), (IV-1), (IVa-1), (IVb-1), (V-1), (Va-1), (Vb-1), (VI-1), (VIa-1), (VIb-1), (VII-1), (VIIa-1), (VIIb-1), (VIII-1), (VIIIa-1) y (VIIIb-1) y similares, pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos con los materiales de partida y reactivos apropiados, como se describe en los Esquemas 1 a 6.

En otro aspecto de esta invención, los compuestos proporcionados en la siguiente tabla podrían sintetizarse de acuerdo con al menos uno de los Esquemas 1 a 6, como se divulga en el presente documento.

**Tabla 19.** Los compuestos representativos que pueden prepararse de acuerdo con al menos uno de Esquemas 1 a 6.

Entrada	Compuesto
1.	(5-[[[3,5-difluorobencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-dimetil-amina
2.	Etil-(1-etil-5-[[[3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)amino]metil]-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-metil-amina
3.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-dimetil-amina
4.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-dimetil-amina
5.	(5-[[[3,5-difluorobencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
6.	etil-(1-etil-5-[[[3-fluoro-5-trifluorometilbenail)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4 <i>b</i> ]piridin-6-il)-metil-amina
7.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
8.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
9.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dietil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
10.	(1,3-dietil-5-[[[3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
11.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dietil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
12.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
13.	(6-[[[3,5-difluorobencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,3-dimetil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-dimetil-amina
14.	(6-[[[3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,3-dimetil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-dimetilamina
15.	(6-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,3-dimetil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-dimetil-amina
16.	(6-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,3-dimetil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-dimetil-amina
17.	(6-[[[3,5-difluorobencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3-etil-2-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-etil-metil-amina
18.	etil-(3-etil-6-[[[3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-metil-amina
19.	(6-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3-etil-2-metil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-etil-metil-amina
20.	(6-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3-etil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-etil-metil-amina
21.	(6-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,3-dietil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-etil-metil-amina
22.	(2,3-dietil-6-[[[3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-etil-metil-amina

Entrada	Compuesto
23.	(6-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,3-dietil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-etil-metil-amina
24.	(6-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3-etil-3 <i>H</i> -imidazo[4,5- <i>b</i> ]piridin-5-il)-etil-metil-amina
25.	(5-[[[3,5-difluorobencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)-dimetil-amina
26.	(5-[[[3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,2dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)-dimetilamina
27.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,2-dimetil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)-dimetil-amina
28.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)-dimetil-amina
29.	(5-[[[3,5-difluorobencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
30.	etil-(1-etil-5-[[[3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)-metil-amina
31.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-2-metil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3 <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
32.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)amino]-metil]-1-etil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)etil-metil-amina
33.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)amino]-metil]-1,2-dietil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
34.	(1,2-dietil-5-[[[3-fluoro-5-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etilmetil-amina
35.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,2-dietil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)-etil-metil-amina
36.	(5-[[[3,5-bis-trifluorometilbencil)-(2-metil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i> ]piridin-6-il)etil-metil-amina

#### MÉTODOS PARA TRATAR LAS ENFERMEDADES

5 Los compuestos desvelados en el presente documento para controlar la actividad de la CETP se pueden usar para la prevención o el tratamiento de una variedad de afecciones o enfermedades tales como las asociadas con el metabolismo de lipoproteínas. Sin estar sujeto a una teoría en particular, se cree que la actividad de la CETP puede afectar a la HDL en circulación que contiene colesterol. El aumento de CETP puede producir un descenso de los niveles de C-HDL en relación con los niveles de C-LDL y/o C-VLDL. Por ejemplo, la CETP desempeña un papel en la transferencia de ésteres de colesterol desde HDL hasta VLDL y LDL, y por tanto en la alteración del perfil de las lipoproteínas en circulación en relación con el que se asocia con un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, el descenso de los niveles de C-HDL y el aumento de los niveles de C-VLDL y C-LDL). Además, el aumento de los niveles de actividad de la CETP puede ser predictivo de un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. La modulación o inhibición de la actividad de la CETP, por lo tanto, puede ser un método profiláctico o terapéutico para modular los niveles relativos de lipoproteínas para reducir o prevenir la progresión de, para inducir la regresión de, o reducir el riesgo de desarrollar una variedad de afecciones o enfermedades que incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis.

20 Las cantidades eficaces se administran al sujeto en dosificaciones y formulaciones que son seguras y eficaces, incluyendo, aunque no de forma limitativa, los intervalos enseñados en el presente documento. Tal como se desvela en el presente documento, las composiciones que comprenden al menos un compuesto que tiene una fórmula como la desvelada en el presente documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar en conjunto con otros agentes profilácticos o terapéuticos o en métodos que opcionalmente comprenden etapas tales como actividades alteradas de pacientes, incluyendo, aunque no de forma limitativa, cambios en el ejercicio o en la dieta.

En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de tratamiento o prevención de una afección o enfermedad en un sujeto mamífero, comprendiendo el método la administración al sujeto de una composición que comprende una cantidad profilácticamente - o terapéuticamente - eficaz de al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En diversos aspectos, la afección o enfermedad es dislipidemia, aterosclerosis, una vasculopatía periférica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, un trastorno cardiovascular (es decir, angina de pecho, isquemia, ictus, infarto de miocardio (IM), lesión por reperfusión, reestenosis, hipertensión) o vasculopatía diabética (es decir, retinopatía diabética, endotoxemia).

En un otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de disminución o inhibición de la actividad de CETP en un sujeto mamífero, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de una composición que comprende al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad es suficiente como para disminuir o inhibir la actividad de la CETP en el sujeto.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de aumentar la lipoproteína de alta densidad (HDL) en un sujeto mamífero, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de una composición que comprende al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad es suficiente como para aumentar la lipoproteína de alta densidad (HDL) en el sujeto.

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de aumento de la proporción de HDL en circulación frente a LDL en circulación, VLDL o el colesterol total en un sujeto mamífero, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad profilácticamente - o terapéuticamente - eficaz de al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de alteración del catabolismo del colesterol HDL para disminuir el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en un sujeto mamífero, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de una composición que comprende al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad es suficiente como para alterar el catabolismo del colesterol HDL llevando de este modo a una disminución del desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de disminuir la lipoproteína de baja densidad (LDL) en un sujeto mamífero, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad de una composición que comprende al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad es suficiente como para disminuir la lipoproteína de baja densidad (LDL).

En otro aspecto, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de tratamiento o prevención de aterosclerosis en un sujeto mamífero, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad profilácticamente - o terapéuticamente - eficaz de al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de tratamiento o prevención de hiperlipidemia en un sujeto mamífero, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad profilácticamente - o terapéuticamente - eficaz de al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la presente invención, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de tratamiento o prevención de un trastorno mediado por CETP en un sujeto mamífero, comprendiendo el método la administración al sujeto de una cantidad profilácticamente - o terapéuticamente - eficaz de al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método de tratamiento o prevención de dislipidemia, aterosclerosis, una vasculopatía periférica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, un trastorno cardiovascular, una vasculopatía diabética o endotoxemia. En un aspecto, el trastorno cardiovascular es angina de pecho, isquemia, ictus, infarto de miocardio (IM), lesión por reperfusión, reestenosis o hipertensión.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de dichas enfermedades anteriores en combinación / concomitante con uno o más agentes de disminución de colesterol LDL tales como inhibidores de HMG CoA reductasa; inhibidores de la absorción de colesterol; fármacos antiobesidad; fármacos de

tratamiento de trastornos de lipoproteínas; agentes de hipoglucemia: insulina; biguanidas; sulfonilureas; tiazolidindionas; agonistas duales de PPAR; y/o mezclas de los mismos. Los compuestos de la presente invención en combinación con inhibidores de HMG CoA reductasa, proteína microsomal de transporte de triglicéridos (MTP) /inhibidores de secreción de apoB, inhibidores de la absorción de colesterol, fármacos antiobesidad, agentes de hipoglucemia se pueden administrar juntos o en un período de tiempo tal que actúen de manera sinérgica.

En un aspecto, la presente invención proporciona al sujeto una composición profiláctica o terapéutica que comprende al menos un compuesto que tiene una fórmula tal como la que se desvela en el presente documento, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente un agente antihipertensivo. La hipertensión se puede caracterizar como una alta presión sanguínea persistente. A modo de ilustración, un adulto que tiene una presión sistólica en sangre de al menos aproximadamente 140 mm Hg que es persistente o una presión diastólica en sangre de al menos aproximadamente 90 mm Hg que es persistente se clasifica como hipertenso. Las afecciones de hiperlipidemia tales como aterosclerosis pueden tener un efecto en la hipertensión.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos de la presente invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleada. Un médico, veterinario o facultativo experto podrá determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier vía apropiada, incluyendo, por ejemplo, oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, intramuscular, subcutánea, sublingual, transdérmica, bronquial, faringolaríngea, intranasal, tópica tal como mediante una crema o pomada, rectal, intraarticular, intracisternal, intratecal, intravaginal, intraperitoneal, intraocular, mediante inhalación, bucal o como un pulverizador oral o nasal.

Las dosificaciones orales de composiciones de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán desde aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos preferidos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante las vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches de piel transdérmicos bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Para administrarlo en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación por supuesto, será sustancialmente continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos descritos en detalle en el presente documento pueden formar el principio activo, y se administran típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos (denominados en conjunto en el presente documento como materiales de "vehículos") farmacéuticamente adecuados con respecto a la forma de administración prevista, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, inerte y farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para administración oral en forma de líquido, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo oral, no tóxico, inerte y farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar agentes aglutinantes, lubricantes y colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

## COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos un compuesto tal como se desvela en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

al menos un compuesto tal como se desvela en el presente documento; y  
de manera opcional comprende un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado a partir de un vehículo, un auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato o cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

al menos un compuesto tal como se desvela en el presente documento; y  
de manera opcional comprende un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado a partir de un vehículo, un auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato o cualquier combinación de los mismos; en donde la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, una cápsula, un jarabe, una oblea, un polvo, un gránulo, una solución, una suspensión, una emulsión, un bolo, una pastilla para chupar, un supositorio, una crema, un gel, una pasta, una espuma, un pulverizador, un aerosol, una microcápsula, un liposoma o un parche transdérmico.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

al menos un compuesto tal como se desvela en el presente documento;  
de manera opcional comprende un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado a partir de un vehículo, un auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato o cualquier combinación de los mismos; y que comprende adicionalmente un agente seleccionado a partir de un agente quimioterapéutico, un agente inmunosupresor, una citocina, un agente citotóxico, un agente antiinflamatorio, un agente antirreumático, un agente antidislipídico, un agente cardiovascular o cualquier combinación de los mismos.

Por consiguiente, además de los compuestos desvelados en el presente documento, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender adicionalmente al menos uno de cualquiera de los auxiliares adecuados tales como, pero sin limitación, diluyente, aglutinante, estabilizante, tampones, sales, disolventes lipofílicos, conservante, adyuvante o similares. En un aspecto de la presente invención, se emplean auxiliares farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos y métodos de preparación de tales soluciones estériles son bien conocidos en la materia y se pueden encontrar en textos bien conocidos tales como, pero sin limitación, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Gennaro, Ed., 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)). Se pueden seleccionar habitualmente los vehículos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para el modo de administración, solubilidad y/o estabilidad del compuesto.

### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL

Para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, un compuesto se puede combinar con cualquier vehículo oral, no tóxico, inerte y farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar agentes aglutinantes, lubricantes y colorantes adecuados a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón; gelatina; azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa; edulcorantes de maíz; gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa; polietilenglicol; ceras; y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen, sin limitación, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las preparaciones farmacéuticas contienen al menos un compuesto de la presente invención representado mediante cualquier fórmula desvelada en el presente documento y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de CETP y prevenir o tratar las diversas condiciones o enfermedades atribuibles a la actividad de CETP. Un experto en la materia podrá determinar fácilmente tal cantidad eficaz. Las preparaciones pueden contener opcionalmente otros ingredientes que incluyen, por ejemplo, un fármaco antihipertensivo.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para su administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite y como un bolo y similares.

### VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La invención adicionalmente se refiere a la administración de al menos un compuesto desvelado en el presente documento mediante las siguientes vías, incluyendo, pero sin limitación, oral, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitaria, intracelular, intracerebelar, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intrahepática, intramiocárdica, intraósea, intrapélvica, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretiniana, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, intrauterina, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, por medio iontoforéticos o por medios transdérmicos.

## DOSIFICACIONES

Una composición que comprende al menos un compuesto de la presente invención se puede administrar a una frecuencia y durante un período de tiempo eficaz para lograr un efecto terapéutico, que debería entenderse en el contexto de un régimen de administración repetida a tal frecuencia y durante tal período. En algunos aspectos, se administra una composición a una frecuencia y durante un período de tiempo eficaz para aumentar una expresión de HSPG. En algunos aspectos, se puede administrar una composición en una única dosis diaria, o una dosificación diaria total se puede administrar dividida en dosis de dos, tres o cuatro veces al día. Típicamente y lo más conveniente, se administra una composición al menos una vez al día, pero en determinadas situaciones menos frecuentes, por ejemplo, la administración de dos veces a la semana o semanalmente puede ser eficaz. Para un mayor beneficio, la administración debería continuar durante un tiempo prolongado, por ejemplo al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 1 año, o al menos aproximadamente 2 años, o al menos aproximadamente 3 años. En un aspecto, la administración continúa desde un tiempo de iniciación durante sustancialmente el resto de la vida del mamífero.

La selección y/o las cantidades de los compuestos individuales puede, si se desea, variar durante el período de administración. En un aspecto, una única composición de la presente invención se administra a un mamífero durante el período completo de administración. En otros aspectos, las diferentes composiciones que comprenden al menos un compuesto se administran al mamífero en momentos diferentes.

Las dosificaciones de los compuestos se pueden ajustar sobre una base de peso corporal y pueden, por lo tanto, ser adecuadas para cualquier sujeto en relación con el tamaño del sujeto.

En un aspecto de la presente invención, la dosis oral diaria comprende una cantidad de compuesto total de al menos aproximadamente 0,0001 mg por kg de peso corporal, ilustrativamente de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg por kg de peso corporal.

En otro aspecto, una inyección intravenosa diaria comprende una cantidad de compuesto total de al menos aproximadamente 0,0001 mg por kg de peso corporal, de manera ilustrativa, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 0,5 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,25, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,03 mg por kg de peso corporal.

De manera ilustrativa, un comprimido para la administración oral puede fabricarse para comprender una cantidad de compuesto total de aproximadamente 0,001 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg o aproximadamente 1000 mg.

En un aspecto, una composición comprende un contenido de principio activo de al menos aproximadamente 0,01 % por peso de la composición, de manera ilustrativa, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 90 %, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 50 % por peso de la composición. La cantidad de principio activo que puede combinarse con otros materiales para producir una forma farmacéutica unitaria varía dependiendo del sujeto tratado y el modo de administración particular.

Una cantidad efectiva del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En otro aspecto, el intervalo es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces por día.

Puede emplearse la administración conjunta o secuencial de los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos, tales como agentes quimioterapéuticos, agentes inmunosupresivos, citocinas, agentes citotóxicos, compuestos nucleófilos, isótopos radiactivos, receptores y profármacos que activan enzimas, que puede producirse naturalmente o producirse por métodos recombinantes. La administración combinada incluye coadministración, usando formulaciones separadas o una sola formulación farmacéutica, y administración consecutiva en cualquier orden, donde preferentemente hay un período de tiempo mientras ambos (o todos) los agentes terapéuticos activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Debe entenderse que esta invención no está limitada a la metodología particular, síntesis, formulaciones, protocolos, líneas celulares, constructos y reactivos descritos en el presente documento y como tales pueden variar. También

debe entenderse que la terminología usada en el presente documento tiene el propósito de describir únicamente aspectos particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención.

5 Todas las publicaciones, patentes y otras referencias mencionadas en el presente documento se proporcionan con el propósito de describir y divulgar, por ejemplo, los constructos y metodologías que se describen en estas referencias, que podrían usarse en conexión con la invención actualmente descrita. which might be used in connection with the presently described invention.

## 10 DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA

10 Los grupos definidos para diversos símbolos usados en las fórmulas de esta divulgación, así como los sustituyentes opcionales definidos en esos grupos, pueden definirse como sigue a continuación. Salvo que se especifique otra cosa, cualquier recitación del número de átomos de carbono en un grupo particular pretende referirse al grupo "base" no sustituido, por lo tanto, cualquier sustituyente recitado en un grupo base por su propia definición, que incluye su propia limitación del número de átomos de carbono. Salvo que se especifique otra cosa, todos los isómeros estructurales de una estructura dada, por ejemplo, todos los enantiómeros, diastereoisómeros y regioisómeros, se incluyen dentro de esta definición.

20 Los términos "halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo o yodo.

25 El término grupo "alquilo" se usa para referirse a ambos grupos alquilo lineal y ramificado. Los grupos alquilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono. También a menos que se indique otra cosa, todos los isómeros estructurales de una estructura dada, por ejemplo, todos los enantiómeros y todos los diastereoisómeros, se incluyen dentro de esta definición. Por ejemplo, a menos que se indique otra cosa, el término propilo pretende incluir *n*-propilo e *iso*-propilo, mientras el término butilo pretende incluir *n*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *sec*-butilo y así sucesivamente.

30 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático, monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido de 6 a 14 átomos de carbono. Los grupos ejemplares incluyen fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indano, fluoreno y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo arilo, tiene típicamente, de 6 a 14 átomos de carbono.

35 "Aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con arilo, donde el grupo arilo y el grupo alquilo se definen en el presente documento. Típicamente, el grupo arilo puede tener de 6 a 14 átomos de carbono, y el grupo alquilo puede tener hasta 10 átomos de carbono. Los grupos aralquilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo, propil-2-feniletilo y similares.

40 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo que contiene al menos un halógeno y una porción alquilo como se ha definido anteriormente, es decir, un haloalquilo es un grupo alquilo sustituido que se sustituye con uno o más halógenos. Salvo que se especifique otra cosa, todos los isómeros estructurales de una estructura dada, por ejemplo, todos los enantiómeros y todos los diastereoisómeros, se incluyen dentro de esta definición. Los grupos haloalquilo ejemplares incluyen fluorometilo, clorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, trifluorometilo y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo haloalquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

45 Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico que puede ser mono o policíclico. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 12 átomos de carbono.

50 Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo -O(alquilo), donde alquilo es como se define en el presente documento. Por lo tanto, a menos que se indique otra cosa, todos los isómeros de una estructura dada se incluyen dentro de una definición. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *t*-butoxi y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo alcoxi tiene de 1 a 12 átomos de carbono. Salvo que se especifique otra cosa, todos los isómeros estructurales de una estructura dada, por ejemplo, todos los enantiómeros y todos los diastereoisómeros, se incluyen dentro de esta definición. Por ejemplo, a menos que se indique otra cosa, el término propoxi pretende incluir *n*-propoxi e *iso*-propoxi.

60 Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo -O(arilo), donde arilo es como se define en el presente documento. Por lo tanto, la porción arilo de un grupo ariloxi puede estar sustituida o sin sustituir. Los grupos ariloxi ejemplares incluyen, pero sin limitación, fenoxi, naftilo y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo ariloxi, tiene típicamente, de 6 a 14 átomos de carbono.

65 "Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi con un sustituyente halo, donde los grupos alcoxi y halo son como se han definido anteriormente. Los grupos haloalcoxi ejemplares incluyen fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, tricloroetoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi, trifloroetoxi, perfluoroetoxi (-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), trifluoro-*t*-butoxi, hexafluoro-*t*-butoxi, perfluoro-*t*-butoxi (-OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo haloalcoxi, tiene típicamente, de 1 a 12 átomos de carbono.

"Alquiltio" se refiere a un grupo -S(alquilo), donde el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, *iso*-propiltio, *iso*-butiltio y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo alquiltio, tiene típicamente, de 1 a 12 átomos de carbono.

5 "Heteroarilo" es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, aromático de 4 a 10 átomos de carbono, que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupos seleccionado entre -O-, >N-, -S-, >NH o NR y similares, donde R es un alquilo, arilo o acilo sustituido o sin sustituir, como se define en el presente documento. Es este aspecto, se considera que >NH o NR se incluyen cuando el heteroátomo o heterogrupos puede ser >N-. Los grupos heteroarilo  
10 ejemplares incluyen pirazinilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, tienopirimidilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, benzo[1,3]dioxolilo, 1,3-benzoxatiol, quinazolinilo, isoquinolinilo, quinolinilo, piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinil piridilo, tiofenilo y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo heteroarilo, tiene típicamente, de 4 a 10 átomos de carbono. Además, el grupo heteroarilo puede unirse a la estructura del núcleo heterocíclico en un átomo de carbono del anillo o, si corresponde, para un heteroarilo *N*-sustituido tal como pirrol, puede unirse a la estructura del núcleo  
15 heterocíclico a través del heteroátomo que se desprotona formalmente para formar un enlace de anillo de heteroátomo-pirimidina directo.

"Heterociclilo" es un sistema de anillo monocíclico o policíclico, no aromático, saturado o insaturado de 3 a 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupos seleccionado entre -O-, >N-, -S-, >NR, >SO<sub>2</sub>, >CO y similares, donde R es hidrógeno o un alquilo, arilo, o acilo sustituido o sin sustituir, como se define en el presente documento. Los grupos heterociclilo ejemplares incluyen aziridinilo, imidazolidinilo, 2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazolnilo, oxazolidinilo, isooxazolidinilo, pirrolidinilo, piperdinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dihidro-1*H*-imidazolilo y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo heterociclilo, tiene típicamente, de 2 a 10 átomos de carbono. Un grupo heterociclilo puede unirse a través de un  
20 heteroátomo que se desprotona formalmente o un grupo heterociclilo se puede unir a través de un átomo de carbono del grupo heterociclilo.

"Heterocicloalquilo" se refiere al subconjunto saturado de un heterociclilo, es decir, un sistema de anillo monocíclico o policíclico, saturado, no aromático, de 3 a 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupos seleccionado entre -O-, >N-, -S-, >NR, >SO<sub>2</sub>, >CO y similares, donde R es hidrógeno o un alquilo, arilo, o acilo sustituido o sin sustituir, como se define en el presente documento. Los grupos heterocicloalquilo ejemplares incluyen aziridinilo, piperdinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo y similares. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo heterocicloalquilo, tiene típicamente, de 2 a 10 átomos de carbono, o en otro aspecto, de 2 a 6 átomos de carbono. Un grupo heterocicloalquilo puede unirse a través de un heteroátomo que se desprotona formalmente o un grupo heterocicloalquilo se puede unir a través de un átomo de carbono del grupo  
30 heterocicloalquilo.

Un grupo "heteroariloxi" se refiere a un análogo del tipo ariloxi de un heteroarilo group. Por lo tanto, un grupo heteroariloxi se pretende que describa un grupo heteroarilo como se define en el presente documento, que se une a un átomo de oxígeno, para formar un resto [O-heteroarilo] formal. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo heteroariloxi, comprende típicamente de 4 a 10 átomos de carbono.  
40

Un resto "cíclico", que incluye un resto monocíclico o un resto bicíclico, a menos que se indique otra cosa, pretende incluir todos los grupos cíclicos descritos en el presente documento, por ejemplo, un grupo heteroarilo, un grupo heterociclilo, un grupo heterocicloalquilo y/o un grupo heteroariloxi.  
45

Un grupo "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo -C(O)O(alquilo), donde la porción alquilo del grupo alcoxycarbonilo se define como en el presente documento. Los ejemplos de grupos alcoxycarbonilo incluyen, pero sin limitación, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *t*-butoxycarbonilo y similares.  
50

Un grupo "alqueno" es un grupo hidrocarburo alifático que comprende una funcionalidad alqueno, independientemente de la regioquímica de la funcionalidad alqueno dentro del grupo hidrocarburo alifático. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo alqueno, tiene típicamente, de 2 a 12 átomos de carbono, y en otro aspecto, es un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. Los grupos alqueno ejemplares incluyen etenilo, propenilo, butenilo y similares, incluyendo todos los regioquímicos, por lo tanto, "butenilo" incluye 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.  
55

Un grupo "alquini" es un grupo hidrocarburo alifático que comprende una funcionalidad alquino, independientemente de la regioquímica de la funcionalidad alquino dentro del grupo hidrocarburo alifático. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo alquini, tiene típicamente, de 2 a 12 átomos de carbono, y en otro aspecto, es un grupo alquini C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. Los grupos alquini ejemplares incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares, incluyendo todos los regioquímicos. Por lo tanto, "butinilo" incluye 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.  
60

Un grupo "alcoxialquilo" es un grupo alquilo sustituido con alcoxi, donde un alcoxi group y un grupo alquilo se definen en el presente documento. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo alcoxialquilo, tiene típicamente, de 2 a 20 átomos de carbono. En un aspecto, un grupo alcoxialquilo puede ser un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) unido a un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), donde los grupos alcoxi y alquilo son como se definen aquí, incluyendo todos los estereoquímicos y  
65

todos los regioquímicos. Los grupos alcoxilalquilo ejemplares incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, metoxiisopropilo, etoxiisobutilo y similares.

5 Un grupo "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con amino, donde un alquilo se define en el presente documento. Salvo que se especifique otra cosa, un grupo aminoalquilo puede tener típicamente de 1 a 12 átomos de carbono, por lo tanto, un grupo aminoalquilo típico puede ser un amino alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), incluyendo todos los regioquímicos. Los grupos aminoalquilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, aminometilo, aminoetilo, aminopropilo y similares.

10 Un grupo "alquilo sustituido con cicloalquilo", también denominado un grupo "cicloalquilalquilo", se refiere a un grupo alquilo que se sustituye con un sustituyente cicloalquilo, donde alquilo y cicloalquilo se definen en el presente documento. Por lo tanto, la porción de grupo cicloalquilo puede ser un grupo alquilo mono o policíclico. A menos que se especifique otra cosa, un grupo cicloalquilalquilo puede tener hasta 20 átomos de carbono, independientemente de cómo se distribuyan los átomos de carbono entre la porción de alquilo y la porción de cicloalquilo del grupo, e  
15 incluyendo todas las posibles estereoquímicas y todas las regioquímicas. Por ejemplo, en un aspecto, un alquilo sustituido con cicloalquilo puede comprender un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) unido a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, donde la porción cicloalquilo puede ser mono o policíclica. Los grupos cicloalquilalquilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilmetilo,  
20 cicloheptiletilo, ciclooctilmetilo, ciclooctiletilo, ciclooctilpropilo y similares.

Un grupo "cicloalcoxi", también denominado como un grupo "cicloalquiloxi", se refiere en el presente documento a un sustituyente -O(cicloalquilo), es decir, un resto tipo alcóxido que comprende un grupo cicloalquilo, donde un cicloalquilo se define en el presente documento. Por lo tanto, la porción del grupo cicloalquilo puede ser un grupo alquilo mono o policíclico, y a menos que se especifique lo contrario, un grupo cicloalquilalquilo puede tener hasta 20  
25 átomos de carbono. En un aspecto, un grupo cicloalcoxi puede ser un grupo cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-O-. Los grupos cicloalcoxi ejemplares incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi y similares.

Un grupo "acilo" se refiere a un grupo alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-CO-, donde el grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) se usa en esta estructura para referirse al resto alquil-enlazador unido tanto al grupo CO como a otro grupo químico. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero sin limitación, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo y similares.  
30

Un grupo "alqueniлено" se refiere a un enlazador de hidrocarburo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) que comprende al menos un doble enlace C=C dentro de la cadena C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. Los ejemplos de grupos alqueniлено incluyen, pero sin limitación, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH- y similares. Por lo tanto, a menos que se indique otra cosa, un grupo alqueniлено tiene de 2 a 10 átomos de carbono.  
35

Un grupo "haloalcoxilalquilo" se refiere a un grupo haloalquil-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), es decir, un grupo alquilo sustituido con haloalcoxi, donde haloalcoxi y alquilo se definen en el presente documento. A menos que se especifique otra cosa, un grupo cicloalquilalquilo puede tener hasta 20 átomos de carbono, independientemente de cómo se distribuyan los átomos de carbono entre la porción de haloalcoxi y la porción de alquilo del grupo, e incluyendo todas las posibles estereoquímicas y todas las regioquímicas. En un aspecto, por ejemplo, un haloalcoxilalquilo es haloalquil-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), donde un grupo puede ser un grupo haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) unido a un resto alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>). Los grupos haloalcoxilalquilo ejemplares incluyen trifluorometoximetilo, clorometoxietilo, flouroetoxietilo, cloroetoxietilo, trifluorometoxipropilo, hexafluoroetoxietilo y similares.  
40  
45

Un grupo "monoalquilamino" se refiere a un grupo amino que se sustituye con un grupo alquilo simple, es decir, un grupo monoalquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>). A menos que se especifique otra cosa, un grupo monoalquilamino puede tener hasta 20 átomos de carbono. En un aspecto, un grupo monoalquilamino puede ser un grupo amino sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>). Los grupos monoalquilamino ejemplares incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino y similares.  
50

Un grupo "dialquilamino" se refiere a un grupo amino que se sustituye con dos grupos alquilo independientemente seleccionados, es decir, un grupo dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>). A menos que se especifique otra cosa, un grupo dialquilamino puede tener hasta 20 átomos de carbono. Los grupos dialquilamino ejemplares incluyen dimetilamino, dietilamino y similares.  
55

Además, el significado de determinados términos y frases adicionales empleados en la memoria descriptiva, pueden definirse como sigue a continuación.  
60

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto" incluye tanto el singular como el plural e incluye cualquier entidad única o entidades combinadas que tengan al menos el efecto divulgado en el presente documento y combinaciones, fragmentos, análogos o derivados de tales entidades.

65 Como se usa en el presente documento, el término "sustancia" se refiere en general a cualquier material de un tipo o constitución en particular. Ejemplos de una "sustancia" pueden incluir, sin limitación, un elemento químico, una

molécula, un compuesto, una mezcla, una composición, una emulsión, un agente quimioterapéutico, un agente farmacológico, una hormona, un anticuerpo, un factor de crecimiento, un factor celular, un ácido nucleico, una proteína, un péptido, un peptidomimético, un nucleótido, un carbohidrato y combinaciones, fragmentos, análogos o derivados de tales entidades.

5 Los términos "tratamiento", "tratado", "tratar", y similares se usan en el presente documento para referirse a cualquier proceso, aplicación, terapia, etc., donde un mamífero está sujeto a atención médica con el objeto de obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado para mejorar el estado o enfermedad del mamífero, directa o indirectamente. El efecto puede ser terapéutico en términos de una estabilización o cura parcial o completa para una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. El efecto también puede incluir, por ejemplo, inhibición del síntoma de enfermedad (es decir, detener su desarrollo) o aliviar el síntoma de la enfermedad (es decir, causando regresión de la enfermedad o síntoma).

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de al menos un compuesto como se divulga en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que es suficiente para lograr el efecto biológico o médico que se busca en un mamífero, sistema, tejido o célula.

20 El término "prevenido", "prevenir", "prevención" y similares se usan en el presente documento para referirse generalmente a cualquier proceso, aplicación, terapia, etc., donde un mamífero está sujeto a atención médica con el objeto de obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado para prevenir el inicio de una enfermedad o enfermedad clínicamente evidente o prevenir el inicio de una etapa de enfermedad o condición preclínicamente evidente. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir o reducir total o parcialmente el riesgo de aparición de una afección o enfermedad o síntoma de la misma.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que evitará o reducirá el riesgo de aparición del efecto biológico o médico que se pretende prevenir en la célula, tejido, sistema o mamífero.

30 Como se usa en el presente documento, el término "activación" se refiere a cualquier alteración de una ruta de señalización o respuesta biológica que incluye, por ejemplo, aumenta por encima de los niveles basales, restauración a niveles basales desde un estado inhibido y estimulación de la vía por encima de los niveles basales.

35 En general, se conoce que una habilidad en la técnica debe conservarse la cenefa para todas las moléculas estables. Por lo tanto, a implicación necesaria de que los átomos de hidrógeno son necesarios y están disponibles para completar la cenefa en todas las estructuras, incluida la Fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

40 Las publicaciones y patentes mencionadas en el presente documento se divulgan con el propósito de describir, por ejemplo, los constructos y metodologías que se proporcionan en las publicaciones y patentes, que pueden usarse en combinación con la presente invención. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que los inventores no tienen derecho a anteponer dichas publicaciones, patentes u otra divulgación en virtud de la invención anterior.

45 En la medida en que cualquier definición o uso proporcionado por cualquier documento incorporado en el presente documento como referencia esté en conflicto con la definición o el uso proporcionado en el presente documento dominará.

50 Cuando los solicitantes divulgan o reivindican un intervalo de cualquier tipo, por ejemplo un intervalo de temperaturas, un intervalo de números de átomos, una relación molar o similar, La intención de los solicitantes es divulgar o reclamar individualmente cada número posible que tal intervalo pueda razonablemente abarcar, así como cualquier subintervalos y combinaciones de subintervalos abarcados en el mismo. Por ejemplo, cuando los solicitantes divulgan o reclaman un resto químico que tiene un cierto número de átomos de carbono. La intención de los solicitantes es divulgar o reclamar individualmente cada número posible que tal intervalo podría abarcar, de acuerdo con la divulgación contenida en el presente documento. Por ejemplo, la divulgación de que R se selecciona independientemente de un grupo alquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono, o en lenguaje alternativo un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo R que puede seleccionarse independientemente entre un grupo hidrocarbilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono, así como cualquier intervalo entre estos números, por ejemplo un grupo alquilo C<sub>3</sub> a C<sub>8</sub>, y que también incluye cualquier combinación de intervalos entre estos dos números, por ejemplo un grupo hidrocarbilo C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub> y C<sub>7</sub> a C<sub>10</sub>. En otro ejemplo, por la divulgación de que la relación molar se extiende habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,1, Los solicitantes tienen la intención de enumerar que la relación molar puede seleccionarse de aproximadamente 0,1:1, aproximadamente 0,2:1, aproximadamente 0,3:1, aproximadamente 0,4:1, aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 0,6:1, aproximadamente 0,7:1, aproximadamente 0,8:1, aproximadamente 0,9:1, aproximadamente 1,0:1 o aproximadamente 1,1:1.

65 Las siguientes referencias divulgan determinados compuestos heterocíclicos.

Tabla 20. Referencias que divulgan compuestos heterocíclicos.

Publicación o Patente n.º	Título
WO2005097806	Preparación de derivados de piperidina heterocíclicos como inhibidor de la proteína de transferencia del éster de colesterol
WO2005095395	Preparación de 1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-aminas como inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol
WO2005095409	Preparación de 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-aminas como inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol
WO2005030185	Método que usa inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) para inhibir la producción de lipoproteínas remanentes
US2004039018	Uso de inhibidores de la proteína de transferencia de colesterol éster (CETP) y agentes antihipertensivos e inhibidores opcionales de HMG-CoA reductasa para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares
WO2000017165	Preparación de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 4-amino sustituidas 2 sustituidas como inhibidores de CETP
US2004053842	Uso terapéutico y las composiciones farmacéuticas de los inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y los inhibidores opcionales de la HMG-CoA reductasa y/o los antihipertensores
WO2003000295	Formulaciones autoemulsionantes de inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol y tensioactivos
WO2002011710	Composiciones farmacéuticas de inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol
US2003198674	Formas de dosificación de liberación controlada que contienen inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol
WO2003063832	Composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión sólida amorfa de inhibidores de CETP
US2003104063	Composiciones farmacéuticas que contienen una dispersión sólida de un fármaco poco soluble en una matriz y un polímero que mejora la solubilidad
US2003054037	Composiciones farmacéuticas de adsorbatos de fármaco amorfo
US2003170309	Composiciones farmacéuticas que contienen polímeros y conjuntos de fármacos
US2003072801	Composiciones farmacéuticas que comprenden polímeros potenciadores de la concentración
US2004185102	Formas de dosificación que comprenden un inhibidor de CETP y un inhibidor de reductasa HMG-CoA
WO2005000811	Preparación de 3-aminopirrolidinas como inhibidores de la absorción de monoamina
US2005049239	Preparación de aroil piperidinas y compuestos relacionados como inhibidores selectivos del transportador de glicina tipo 2 (GlyT2)
WO2005021525	Preparación de aroil piperidinas y compuestos relacionados como inhibidores selectivos del transportador de glicina tipo 2 (GlyT2)
WO2004078169	Uso de agonistas del receptor selectivo de EP2 en el tratamiento médico de la hipertensión pulmonar y otras condiciones
WO2004078128	Preparación de diarilureas que contienen piridina útiles en el tratamiento del cáncer y otros trastornos
WO2004073709	Preparación de compuestos amino terciarios como agentes antimicrobianos
WO2003087088	Preparación de compuestos de piridona y pirimidona como inhibidores de la enzima Lp-PLA2
WO2003030909	Preparación de 2- y 4-aminopirimidinas <i>N</i> -sustituidas por un anillo bicíclico para su uso como inhibidores de la quinasa en el tratamiento del cáncer
WO2002090349	<i>N</i> -óxidos de piridilmetilantranilamida como inhibidores de la quinasa VEGFR II Piridilmetilantranilamida
WO2002070462	Preparación de ácidos aminocarboxílicos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares
WO2002068417	Compuestos heteropolicíclicos, particularmente 1,2,4-oxadiazoles sustituidos con piridilo y fenilo y análogos, y sus usos como antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico para inhibir el daño neuronal
WO2002042273	Preparación de derivados de ácido aromático útiles como inhibidores de serina proteasa
WO2002022584	Preparación de compuestos aril-alquil-arilo heterocíclicos sustituidos como inhibidores de

Publicación o Patente n.º	Título
	trombina
WO2001085671	Preparación de (heterocicil)antranilamidas como inhibidores de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular
WO2001060458	Inhibidores de la piperazina de prenil-proteína transferasa para uso antitumoral
WO2001060369	Inhibidores de la piperazina de prenil-proteína transferasa para terapia antitumoral
WO2001056560	Preparación de aminoácidos sustituidos como inhibidores neutros de esfingomielinasa
WO2001022954	Derivados de ácido indolil-3-glioxílico que comprenden propiedades terapéuticamente valiosas
WO2001000623	Método de producción de derivados de nitroguanidina y nitroenamina
JP2001163779	Agonistas y profármacos del receptor de la prostaglandina para el tratamiento del trastorno eréctil masculino
EP1108426	Agonistas y profármacos del receptor de la prostaglandina para el tratamiento del trastorno eréctil masculino
DE19962300	Preparación de <i>N</i> -(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
US2001014690	Preparación de <i>N</i> -(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
US6432987	Preparación de <i>N</i> -(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
CA2395259	Preparación de <i>N</i> -(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
WO2001047913	Preparación de <i>N</i> -(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
DE19930075	Preparación de aminoarilsulfonamidas como antivirales
WO2001002350	Preparación de aminoarilsulfonamidas como antivirales
WO2000050398	Preparación de derivados de fenilo y piridinilo como antagonistas del receptor NK-1
US6121271	Preparación de derivados de nafto[2,3- <i>b</i> ]heteroar-4-ilo para tratar trastornos metabólicos relacionados con resistencia a la insulina o hiperglucemia
DE19845202	Estimulante del crecimiento del cabello
WO2000019969	Estimulante del crecimiento del cabello
WO9951224	Preparación de indolilglioxilamidas como agentes antitumorales
WO9919300	Preparación de agonistas de prostaglandinas y su uso para tratar trastornos óseos
US6008362	Elevación del colesterol HDL mediante 2-(4-cloro-1-aril-butilideno)-hidrazinacarbotoamidas
US5977170	Preparación de carbamatos de 4-[(aminotioxometil)hidrazono]-4-arilbutilo como elevadores del colesterol HDL
JP11209366	Preparación de cromanos y productos farmacéuticos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca
WO9857928	Elevación del colesterol HDL mediante 2-(4-cloro-1-aril-butilideno)-hidrazinacarbotoamidas
WO9857927	Elevación del colesterol HDL mediante carbamatos de 4-[(aminotioxometil)hidrazono]-4-arilbutilo
WO9857925	Elevación del colesterol HDL mediante carbamatos de 2-[(aminotioxometil)hidrazono]-2-ariletilo
WO9827053	Preparación de derivados de sulfonamida y carboxamida como fármacos
WO9809946	Preparación de nuevas indol-3-glioxilamidas <i>N</i> -sustituidas como antiasmáticos, agentes antialérgicos e inmunosupresores/inmunomoduladores
DE19615262	Fenilglicinol amidas como agentes antiateroscleróticos
EP802188	Fenilglicinol amidas como agentes antiateroscleróticos
WO9616650	Antibacteriano o bactericida que comprende derivado de 2-aminotiazol y sus sales
US5491152	Derivados inhibidores de ACAT de éteres y sulfuros cíclicos para el tratamiento de la aterosclerosis
JP08092225	Preparación de derivados de O-(1,2,4-triazol-5-il)glicolamida como herbicidas
JP08092224	Preparación de derivados de 3,5-difenil-1,2,4-triazol como insecticidas y acaricidas
WO9505363	Derivados de amidina con actividades de sintetasa de óxido nítrico

Publicación o Patente n.º	Título
US5422355	Antidepresivos (arilalquil)aminas como agonistas del autoreceptor GABA
DD294706	Antidepresivos (arilalquil)aminas como agonistas del autoreceptor GABA
US5086073	Antidepresivos (arilalquil)aminas como agonistas del autoreceptor GABA
US5260331	Antidepresivos (arilalquil)aminas como agonistas del autoreceptor GABA
JP07285962	Preparación de derivados de (piridiloxi)pirazol como herbicidas
WO9413636	Preparación de <i>N</i> -carbamoil-2-[(aminoalquil)carbamoilalcoxi]azetidionas y análogos como inhibidores de la elastasa
US5348953	Preparación de azetidionas como agentes antiinflamatorios y antidegenerativos
CN1068815	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
ZA9204659	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
AU9218582	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
AU660026	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
WO9413636	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
EP604798	Derivados de <i>N</i> -arilhidrazina como insecticidas y acaricidas
EP585500	Diaril piperazinaacetamidas como agentes antimuscarínicos
WO9405648	Diaril piperazinaacetamidas como agentes antimuscarínicos
WO9310099	Derivados de pirazolglicolamida como agroquímicos
EP553016	Preparación de naftaleno amidas y sulfonamidas, sus formulaciones farmacéuticas y su afinidad por los receptores serotoninérgicos
JP01104052	Preparación de derivados de piridina como antagonistas y vasodilatadores de leucotrienos

Los siguientes acrónimos, abreviaturas, términos y definiciones se han usado a través de esta divulgación. Los siguientes acrónimos, abreviaturas, términos y definiciones se han usado a través de la sección experimental.

5 **Acrónimos y abreviaturas:** THF (tetrahidrofurano), DMF (*N,N*-dimetilformamida), IPA (isopropanol), TBAB (bromuro de tetra-*n*-butilamonio), DCM (diclorometano), DCE (dicloroetano), EDCI [clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida], DIBAL (hidruro de diisobutil aluminio), TBAB (bromuro de tetrabutilamonio), LAH (hidruro de litio y aluminio), g o gm (gramos), l (litro), ml (mililitros), pf (punto de fusión), ta o TA (temperatura ambiente), ac. (acuoso), min (minuto), h o hr (hora), atm (atmósfera), conc. (concentrado), EM or espec. de masas (espectroscopía de masas/espectrometría), RMN (resonancia magnética nuclear), IR (espectroscopía infrarroja), RB (fondo redondo),  
10 RBF (matraz de fondo redondo). Además de estas abreviaturas, Las abreviaturas químicas estándar para restos químicos, tales como Me para metilo, Et para etilo, y similares, se usan a lo largo de toda la memoria. **RMN abreviaturas:** a (amplio), ap (aparente), s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuadrupleto), dc (doblete de cuadrupletes), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), m (multiplete).

#### 15 Procedimientos sintéticos generales.

La temperatura ambiente se define como un intervalo de temperatura ambiente, típicamente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35 °C. Una temperatura de baño enfriado con hielo (hielo picado y agua) se define como un intervalo, típicamente de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 0 °C. Temperatura a reflujo se define como  
20 ± 15°C del punto de ebullición del disolvente de reacción primario. Durante toda una noche, se define como un intervalo de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas. La filtración al vacío (aspirador de agua) se define como la que se produce en un intervalo de presiones, típicamente de aproximadamente 5 mm de Hg a aproximadamente 15 mm de Hg. El secado al vacío se define como el uso de una bomba de alto vacío a un intervalo de presiones, típicamente de aproximadamente 0,1 mm de Hg a aproximadamente 5 mm de Hg. La neutralización se  
25 define como un método de neutralización basado en ácido típico y se mide hasta un intervalo de pH de aproximadamente pH 6 a aproximadamente pH 8, usando papel indicador de pH. La salmuera se define como un cloruro sódico acuoso saturado. La atmósfera de nitrógeno se define como la presión estática positiva del gas nitrógeno que pasa a través de una columna Drierite™ con un sistema de burbujas de aceite. El hidróxido de amonio concentrado se define como una solución de aproximadamente 15 M. Los puntos de fusión se midieron  
30 contra un termómetro de mercurio y no se corrigieron.

Todos los eluyentes para columna o cromatografía en capa fina se prepararon y se indicaron como soluciones de volumen:volumen (v:v). Los disolventes, los reactivos y las cantidades de disolventes y/o reactivos usados para el  
35 tratamiento de la reacción o el aislamiento del producto pueden ser los que normalmente serían usados por un experto en síntesis química orgánica, como se determinaría para la reacción específica o producto a aislar. Por ejemplo: 1) la cantidad de hielo picado típicamente osciló entre aproximadamente 10 g y aproximadamente 1000 g, dependiendo de la escala de reacción; 2) la cantidad de gel de sílice usada en la cromatografía en columna dependió de la cantidad de material, la complejidad de la mezcla y el tamaño de la columna de cromatografía

empleada y típicamente osciló entre aproximadamente 5 g y aproximadamente 1000 g;

3) el volumen del disolvente de extracción osciló típicamente de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 500 ml, dependiendo del tamaño de la reacción; 4) los lavados empleados en el aislamiento del compuesto variaron de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml de disolvente o reactivo acuoso, dependiendo de la escala de reacción; y 5) los reactivos de secado (carbonato de potasio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) variaron de aproximadamente 5 g a aproximadamente 100 g, dependiendo de la cantidad de disolvente que se va a secar y su contenido de agua.

## 10 Espectroscopía y otros Procedimientos Instrumentales RMN.

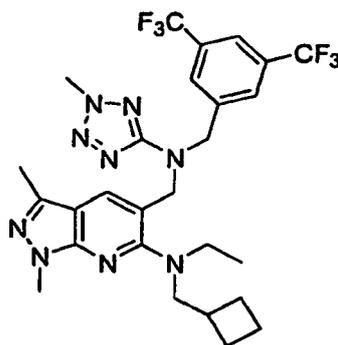
Los espectros  $^1\text{H}$  descritos en el presente documento se obtuvieron usando espectrómetros Varian Gemini a 200 MHz. La intensidad de campo del espectrómetro y el disolvente de RMN usados para una muestra particular se indican en los ejemplos, o en cualquier espectro de RMN que se muestran como figuras. Típicamente, Los desplazamientos químicos de RMN  $^1\text{H}$  se indican como valores  $\delta$  en partes por millón (ppm) en campo bajo desde tetrametilsilano (TMS) ( $\delta = 0$  ppm) como un estándar interno. Se disolvieron muestras sólidas o líquidas en un disolvente de RMN apropiado (típicamente  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{DMSO-d}_6$ ), se colocaron en un tubo de muestra de RMN, y los datos se recogieron de acuerdo con los manuales instructivos del espectrómetro. La mayoría de las muestras se analizaron en modo de temperatura variable, típicamente a aproximadamente  $55^\circ\text{C}$ , aunque algunos datos para algunas muestras se recogieron con la sonda a temperatura ambiente de la sonda. Los datos de RMN se procesaron usando el programa informático proporcionado por Varian, versión VRMN 6.1 G.

La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse de ninguna manera como la imposición de limitaciones sobre el alcance de esta divulgación, sino que están destinados a ser solo ilustrativos. Por el contrario, debe entenderse claramente que se pueden recurrir a otras diversas realizaciones, modificaciones y equivalentes de los mismos que, después de leer la descripción en el presente documento, pueden sugerirse a un experto en la materia sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por lo tanto, el experto en la materia apreciará cómo los experimentos y los Ejemplos pueden implementarse adicionalmente como se describe mediante la alteración de diversos tipos de los siguientes ejemplos, sustituyentes, reactivos o condiciones. En los siguientes ejemplos, en la divulgación de cualquier medida, que incluye temperaturas, presiones, tiempos, pesos, porcentajes, concentraciones, intervalos, desplazamientos químicos, frecuencias, relaciones molares y similares, debe entenderse que tales mediciones son respectivamente, "de manera aproximada".

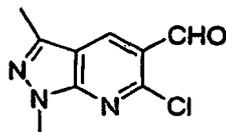
## 35 Ejemplos

### Ejemplo 1

40 Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina



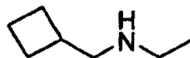
45 Etapa (i): Síntesis de 6-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído



Una mezcla de anhídrido acético (6,62 ml, 70 mmol) y 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilamina (5,0 g, 45 mmol) se calentó mientras se agitaba a  $90-100^\circ\text{C}$  durante 4 h. Después de la evaporación de los volátiles al vacío, se añadió oxiclورو de fósforo (18,5 ml, 200 mmol) se añadió y la mezcla se calentó mientras se agitaba a  $90-95^\circ\text{C}$  durante 3 h. Posteriormente, se añadió lentamente DMF anhidra (9,2 ml, 120 mmol) durante el periodo de 30 min mientras

que se mantenía la temperatura interna de la mezcla a 90-95 °C. Después de agitar durante unas 2 h adicionales, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió sobre hielo picado (100-120 g). El sólido precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. Posteriormente, el producto sólido de color amarillento se disolvió en cloruro de metileno (100 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (4,1 g), rendimiento: 44 %, pf:152-153 °C.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

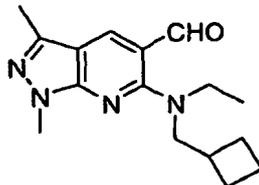
**Etapa (ii): Síntesis de ciclobutilmetil-etil-amina**



Se añadió lentamente cloruro de ciclobutanocarbonilo (4,0 °ml, 35 mmol) a una solución enfriada con hielo de etilamina [20 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano (THF)] y trietilamina (4,85 ml, 35 mmol) en cloruro de metileno anhidro (25 ml) a 0-5 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min la mezcla se calentó a 20-25 °C y se agitó durante unas 5-7 h adicionales. La reacción se interrumpió vertiendo la mezcla en bicarbonato sódico acuoso al 5-10 %. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para dar etilamida del ácido ciclobutanocarboxílico en forma de un líquido de color amarillo pálido, que se solidificó tras un periodo de reposo a TA.

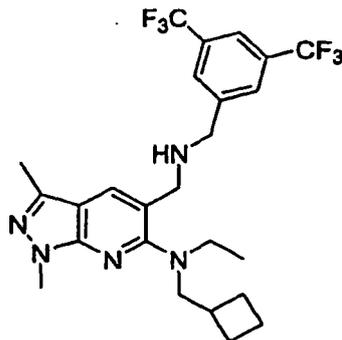
Posteriormente, se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (30 ml, solución 2 M en THF) a una solución de etilamida del ácido ciclobutanocarboxílico (4,45 g, 35 mmol) en THF anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h a 20 °C, la reacción se sometió suavemente a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a TA, la reacción se interrumpió con hidróxido sódico acuoso 1 N, se filtró y el precipitado se lavó con éter dietílico. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar ciclobutilmetil-etil-amina en forma de un líquido incoloro (2,0 g), rendimiento: 50 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,61-2,54 (m, 4H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,04-1,56 (m, 6H), 1,22 (s, 1H), 1,07 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

**Etapa (iii): Síntesis de 6-(ciclobutilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído**



Se añadió carbonato potásico (0,83 g, 6 °mmol) a una solución de 6-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (1,04 g, 5,0 °mmol) y ciclobutilmetil-etil-amina (0,8 g, 7,0 °mmol) en DMF anhidra (8 °ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 0,5 h a TA, la mezcla de reacción se calentó durante 14 h a 80 °C. Posteriormente, la reacción se enfrió a TA, se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) y la capa orgánica se separó de la mezcla acuosa. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando gel de sílice (200-400 malla) y eluyó con hexano al 20-60 %:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido (1,23 g), rendimiento: 87 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,99 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,52-3,44 (m, 4H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,04-1,60 (m, 6H), 1,25 (t, J = 7,04 Hz, 3H).

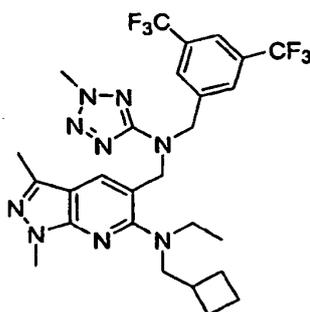
**Etapa (iv): Síntesis de {5-[3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}-ciclobutilmetil-etil-amina**



A una solución de 6-(ciclobutilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído (0,38 g, 1,3 mmol) y bis-trifluorometil-bencilamina (0,32 g, 1,3 mmol) en MeOH anhidro (5,0 ml) se le añadió ácido acético glacial (0,2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min a TA. Se añadió lentamente cianoborohidruro sódico (0,245 g, 4 mmol) y la reacción se agitó durante toda una noche a TA. Después de la evaporación de los volátiles al vacío, se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) al residuo y la capa orgánica se dejó separar. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando gel de sílice (200-400 malla) y eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 1-5 %:MeOH para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,265 g), rendimiento: 40 %.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96-7,88 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,27-3,21 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 1,87-1,46 (m, 6H), 1,06 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H).

**Etapla (v):** Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina



Se añadió carbonato potásico anhidro (0,138 g, 1 mmol) a una solución de {5-[3,5-bis-trifluorometil-bencilamino]-metil}-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina (0,25 g, 0,49 mmol) y bromuro de cianógeno (0,106 g, 1 mmol) en MeOH anhidro a TA. Después de agitar durante 2 h, los volátiles se evaporaron al vacío. Se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) al residuo y la capa orgánica se separó de la mezcla acuosa. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío.

El residuo en bruto se disolvió en DMF anhidra (4,5 ml) y a esta solución, se le añadieron azida sódica (0,195 g, 3,0 mmol) y cloruro de amonio (0,16 g, 3,0 mmol) a TA. Después de agitar durante 15 min a TA, la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 5 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío. Se añadió NaOH acuoso (1 N) a TA para disolver el residuo. A esta solución se le añadieron secuencialmente cloruro de metileno (6 ml), sulfato de dimetilo (0,1 ml, 1 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,01-0,02 g) y la mezcla resultante se agitó durante toda una noche. Después, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando gel de sílice (malla de 200-400) y eluyó con hexano al 5-20 %:EtOAc para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido espeso incoloro (0,06 g), rendimiento: 21 %

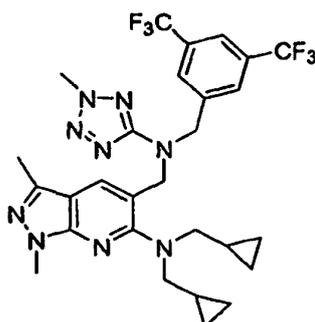
Pureza: 99,58 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 24,01 min).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,21 (d, *J* = 7,26 Hz, 2H), 3,14 (c, *J* = 7,04 Hz, 2H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,91-1,78 (m, 4H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H).

EM (IEN) *m/z* 596 (M + 1)<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 2

**Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina**



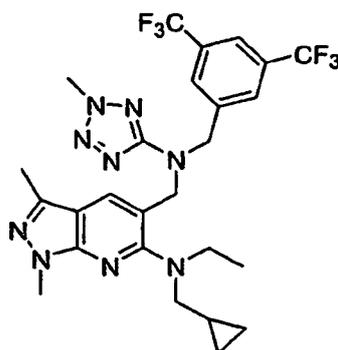
45

El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro siguiendo el procedimiento como el que se describe en el Ejemplo 1, usando bis-ciclopropilmetil-amina (preparada siguiendo el método bibliográfico divulgado en la Patente de Estados Unidos n.º 3.546.295) en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,17 g), rendimiento: 28 %.

- 5 Pureza: 98,29 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 20,72 min).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,70-7,59 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,12 (d, J = 6,58 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 0,99-0,87 (m, 2H), 0,38-0,33 (m, 4H), 0,07-0,032 (m, 4H).  
 EM (IEN) *m/z* 608 (M + 1)<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 3

**Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-etil-amina**



15

El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro siguiendo el procedimiento como el que se describe en el Ejemplo 1, usando ciclopropilmetil-etil-amina (preparada como se divulga en la Patente de Estados Unidos n.º 3.546.295) en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,2 g), rendimiento: 37 %.

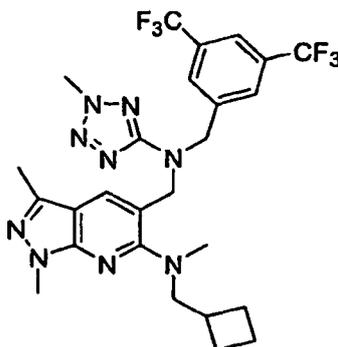
- 20 Pureza: 98,19 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 16,17 min).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,71-7,61 (m, 4H), 4,80 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,30 (c, J = 7,04 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,07 (t, J = 7,04 Hz, 3H), 0,99-0,88 (m, 1H), 0,40-0,35 (m, 2H), 0,07-0,049 (m, 2H).  
 EM (IEN) *m/z* 582 (M + 1)<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 4

**Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)ciclobutilmetil-metil-amina**

30



El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro siguiendo el procedimiento como el que se describe en el Ejemplo 1, usando ciclobutilmetil-metil-amina (obtenida en forma de un líquido incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, etapa (ii), usando metilamina, en lugar de etilamina), en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,23 g), rendimiento: 31 %.

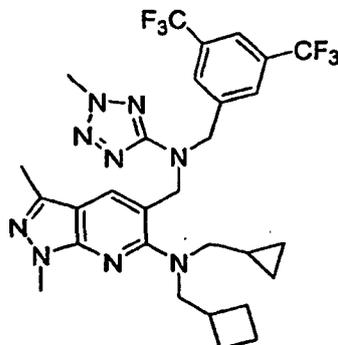
- 35 Pureza 98,78 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 18,6 min).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,71-7,58 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,12 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,58-2,44 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,98-1,55 (m, 6H).  
 EM (IEN) *m/z* 582 (M + 1)<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 5**

Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-ciclopropilmetil-amina

5



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, usando ciclobutilmetil-ciclopropilmetil-amina, en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,106 g), rendimiento: 15 %, pf 84-85 °C.

10

Pureza: 95,76 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 25,44 min).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,69 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 3H), 4,82 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,32 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 6,59 Hz, 2H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,86-1,50 (m, 6H), 0,92-0,86 (m, 1H), 0,41-0,35 (m, 2H), 0,066-0,016 (m, 2H).

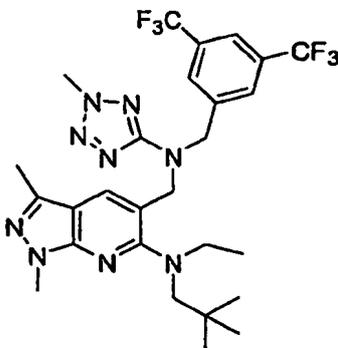
15

EM (IEN) *m/z* 622 (M + 1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6**

Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-(2,2-dimetil-propil)-etil-amina

20



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, usando 2,2-dimetil-propil-etil-amina, en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,28 g), rendimiento: 41 %, pf 72-73 °C. Pureza: 95,57 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 21,15 min).

25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,74 (s, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,01 (c, J = 7,04 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,04 Hz, 3H), 0,63 (s, 9H).

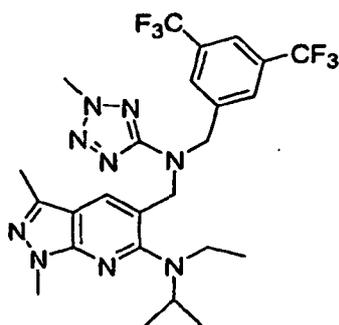
30

EM (IEN) *m/z* 598 (M + 1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7**

Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-etil-isopropil-amina

35



El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro siguiendo el procedimiento como el que se describe en el Ejemplo 1, usando etil-isopropilamina, en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,23 g),

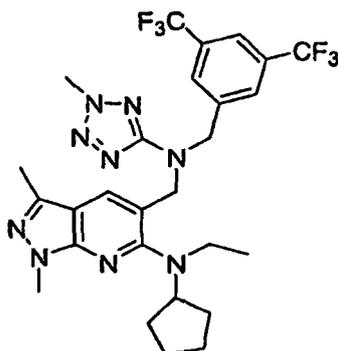
5 rendimiento: 38 %.  
 Pureza 99,05 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 17,9 min).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,72-7,61 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,48-3,32 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,08 (d, J = 5,67 Hz, 6H), 0,95 (t, J = 6,82 Hz, 3H).  
 EM (IEN) m/z 570 (M + 1)<sup>+</sup>.

10

### Ejemplo 8

Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopentil-etilamina

15



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, usando ciclopentil-etilamina en lugar de ciclobutilmetil-etilamina en la etapa (iii) (0,14 g), rendimiento:

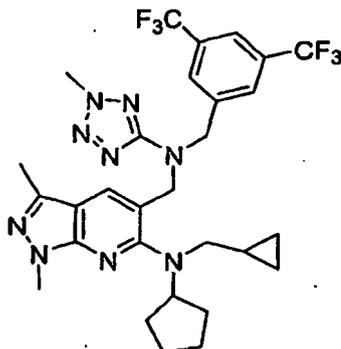
20 30 %, pf 43-44 °C.  
 Pureza 95,57 % (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 5,81 min).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,70-7,59 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,22 (c, J = 7,04 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,76-1,32 (m, 8H), 0,90 (t, J = 7,04 Hz, 3H).  
 EM (IEN) m/z 596 (M + 1)<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 9

Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopentil-ciclopropilmetil-amina

30



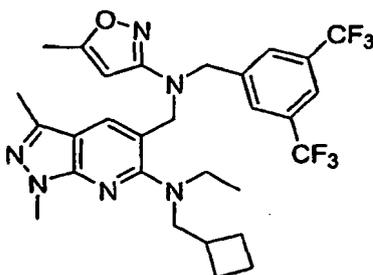
El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, usando ciclopentil-ciclopropilmetilamina en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,25 g), rendimiento: 46 %.

Pureza 86,56 % (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T, 9,10 min).

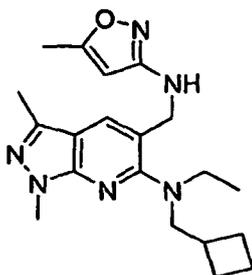
5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72-7,64 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,05 (d, J = 6,58 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,80-1,42 (m, 8H), 0,88-0,74 (m, 1H), 0,25-0,21 (m, 2H), (-0,084)-(-0,102) (m, 2H). EM (IEN) m/z 622 (M + 1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 10

10 **Síntesis de (5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina**

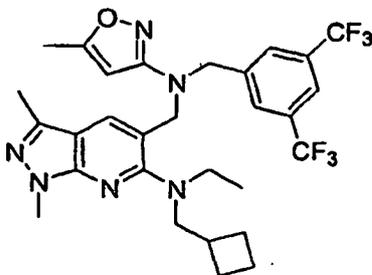


15 **Etapa (i): Síntesis de ciclobutilmetil-{1,3-dimetil-5-[(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}-etil-amina**



20 Se añadió 5-metil-isoxazol-3-ilamina (0,37 g, 3,8 °mmol) a una solución de 6-(ciclobutilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído (0,54 g, 1,9 °mmol) en cloroformo anhidro (20 ml) y ácido acético (0,2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 15 min a TA, se añadió lentamente triacetoxiborohidruro sódico (1,20 g, 5,7 °mmol) y esta mezcla se agitó a TA durante toda una noche. Después de la evaporación de cloroformo al vacío, se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título, que se cogió sin purificación adicional.

30 **Etapa (ii): Síntesis de (5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etilamina**



35 Se añadió hidruro sódico [0,06 g, (dispersión al 60 % en aceite mineral)] a una solución de ciclobutilmetil-{1,3-dimetil-5-[(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-metil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}-etil-amina (0,225 g, 0,6 °mmol) en DMF anhidra (3 ml) mientras que se agitaba a TA. Después de esta mezcla se agitó durante 1 h, se añadió lentamente bromuro de 3,5-bis-trifluorometilbencilo (0,13 ml, 0,7 °mmol) y la agitación se continuó durante unas 12 h adicionales. Se añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato

sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía usando gel de sílice (200-400 malla) y eluyó con hexano al 25-50 %:acetato de etilo para producir el compuesto del título en forma de un líquido espeso incoloro (0,10 g), rendimiento: 29 %.

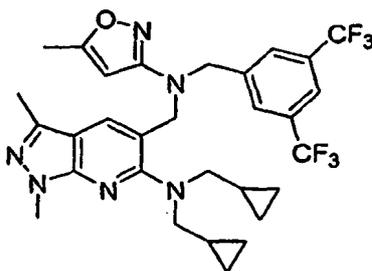
Pureza: 98,52 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 29,71 min).

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (s, 1H), 7,68-7,65 (m, 3H), 5,51 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,20 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 3,10 (c, J = 7,04 Hz, 2H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,85-1,56 (m, 6H), 1,05 (t, J = 7,04 Hz, 3H). EM (IEN) m/z 595 (M + 1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 11

10

**Síntesis de (5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino]metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina**



15

El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro siguiendo el procedimiento como el que se describe en el Ejemplo 10, con las siguientes excepciones: 1) etapa (i): usando 6-(bis-ciclopropilmetilamino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído, en lugar de 6-(ciclobutilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído; 2) etapa (ii): usando *tert*-butóxido sódico y THF anhidro en lugar de hidruro sódico y DMF, respectivamente (0,03 g), rendimiento: 19 %.

20

Pureza: 92,72 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 26,04 min).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,72-7,66 (m, 4H), 5,53 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,08 (d, J = 6,59 Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 0,81-0,94 (m, 2H), 0,38-0,34 (m, 4H), 0,066-0,0314 (m, 4H).

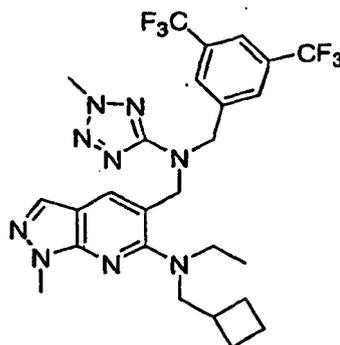
EM (IEN) m/z 607 (M + 1)<sup>+</sup>.

25

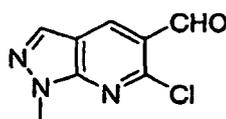
### Ejemplo 12

**Síntesis de (5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etilamina**

30



**Etapla (i): Síntesis de 6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído**



35

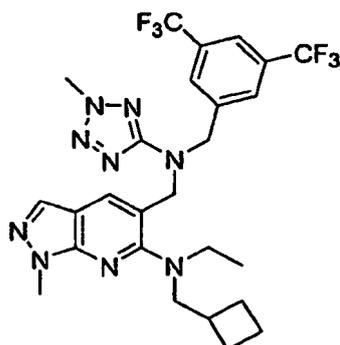
Se añadió hidrato de hidrazina (9,7 ml, 200 mmol) durante 10 min a una solución vigorosamente agitada de acrilonitrilo (13,5 ml, 205 mmol) en EtOH absoluto (105 ml) a 5-10 °C. Después de completarse la adición, la reacción se agitó durante 24 h a TA y después se enfrió a 5-10 °C antes de la adición lenta de paraformaldehído (6,4 g, 220 mmol). La mezcla resultante se continuó agitando a TA durante unas 3 h adicionales. La evaporación del etanol al vacío produjo un aceite viscoso de color amarillo, que se diluyó con 1-propanol (30 ml). A esta solución se le añadió NaOH sólido (0,2 g) y esta mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Después de la evaporación de los

40

volátiles, el aceite de color pardo oscuro se filtró a través de gel de sílice y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 1-5 %:MeOH. Los filtrados combinados se evaporaron para producir un líquido de color amarillo pálido. El compuesto líquido se disolvió en anhídrido acético (15,2 °ml) y se calentó a 100 °C durante 3 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadieron lentamente oxiclورو de fósforo (49,0 °ml, 540 mmol) seguido de DMF (31,0 °ml) durante el periodo de 30 min. Después de agitar esta mezcla a TA durante 30 min la reacción se calentó a 100 °C durante 5 h, después, se enfrió a TA y se vertió lentamente sobre agua enfriada con hielo y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 1-5 %:MeOH para dar 6-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído en forma de un aceite de color amarillo claro (1,8 g), rendimiento: 6 %.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,5 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 4,15 (s, 3H).

**Etapa (ii):** Síntesis de (5-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]metil]-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina

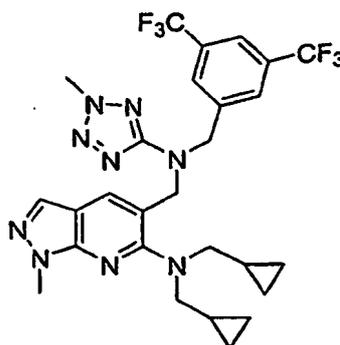


15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro siguiendo el procedimiento como el que se describe en el Ejemplo 1, con la excepción del uso de 6-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído por 6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído en la etapa (iii) (0,49 g), rendimiento: 42 %.

20 Pureza 98,82 % (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 9,08 min).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,71-7,69 (m, 3H), 7,61 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,22 (d, *J* = 7,04 Hz, 2H), 3,18 (c, *J* = 7,04 Hz, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,87-1,70 (m, 4H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H).  
 EM (IEN) *m/z* 582 (M + 1)<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplo 13

Síntesis de (5-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]metil]-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



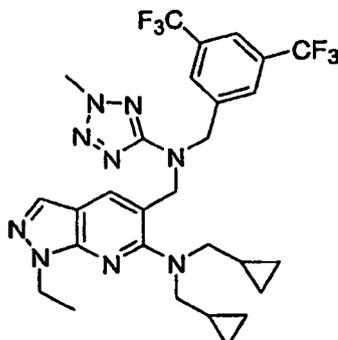
35 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro siguiendo el procedimiento como el descrito en el Ejemplo 1, con la excepción del uso de bis-ciclopropilmetil-amina, en lugar de ciclobutilmetil-etilamina, y 6-cloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído, en lugar de 6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído en la etapa (iii) (0,31 g), rendimiento: 60 %.

Pureza: 97,38 % (HPLC: YMC C8, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 31,25 min).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,74-7,67 (m, 3H), 7,60 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,11 (d, *J* = 6,59 Hz, 4H), 0,97-0,87 (m, 2H), 0,38-0,32 (m, 4H), 0,059-0,006 (m, 4H).  
 40 EM (IEN) *m/z* 594 (M + 1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14**

**Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina**

5



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, con la excepción del uso de bis-ciclopropilmetil-amina, en lugar de ciclobutilmetil-etilamina, y 6-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído, en lugar de 6-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído en la etapa (iii) (0,37 g), rendimiento: 45 %.

10

Pureza: 96,36 % (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 26,80 min).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78-7,64 (m, 5H), 4,85 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,50 (c, J = 7,27 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 6,36 Hz, 4H), 1,56 (t, J = 7,27 Hz, 3H), 0,97-0,87 (m, 2H), 0,37-0,34 (m, 4H), 0,065-0,035 (m, 4H).

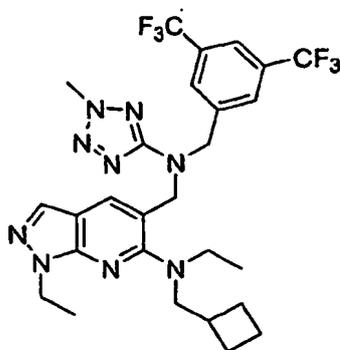
15

EM (IEN) *m/z* 608 (M + 1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15**

**Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil)-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etilamina**

20



El compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, con la excepción del uso de 6-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído, en lugar de 6-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-carbaldehído en la etapa (iii) (0,36 g), rendimiento: 36 %.

25

Pf 76-77 °C.

Pureza 97,85 % (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 9,81 min).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74-7,71 (m, 3H), 7,63 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,46 (c, J = 7,27 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,23-3,14 (m, 4H), 2,56-2,48 (m, 1H), 1,87-1,47 (m, 9H), 1,06 (t, J = 7,04 Hz, 3H).

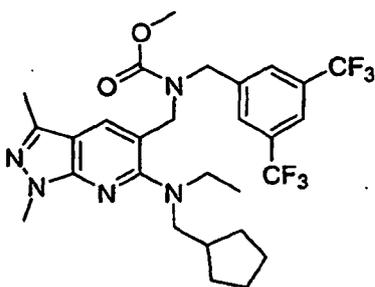
30

EM (IEN) *m/z* 596 (M + 1)<sup>+</sup>.

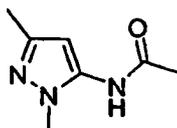
**Ejemplo 16**

**Síntesis de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilmetil]-carbámico éster metílico del ácido**

35



**Etapa (i):** Síntesis de *N*-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-acetamida

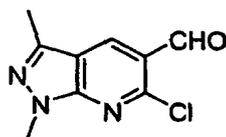


5

Se añadió piridina (7,1 °ml, 90 mmol) a una solución de 2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-ilamina (10 g, 90 mmol) en anhídrido acético (46 ml) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un líquido de color parduzco (13,7 g), rendimiento: 100 %.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,91 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,67-3,56 (m, 3H), 2,19-2,11 (m, 6H).  
ES-EM *m/z* 154 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

**Etapa (ii):** Síntesis de 6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído



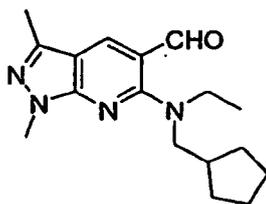
15

Una mezcla de *N*-(2,5-dimetil-2*H*-pirazol-3-il)-acetamida (13,7 g, 89 mmol) y oxiclورو de fósforo (68,4 °ml, 44,5 °mmol, destilada antes del uso) se calentó a 90-95 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h seguido de la adición lenta de DMF (19,6 °ml, 26,7 °mmol) a la misma temperatura durante 20 min. Después de agitar durante 3 h, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente hielo picado y se continuó agitando durante 30 min. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y éter de petróleo para producir un sólido de color amarillo claro (7,8 g), rendimiento: 43 %.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,48 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,59 (s, 3H). Cl-EM *m/z* 210 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

Etapa (iii): Síntesis de 6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído

25

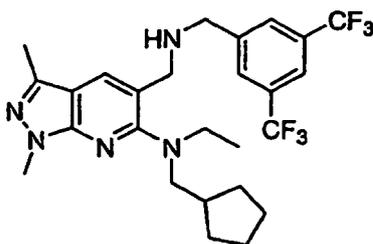


Una suspensión de 6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído (5 g, 0,023 mol) y carbonato potásico (9,9 g, 0,0717 mol) en DMF (75 ml) se agitó durante 20 min a TA. Después se añadió ciclopentilmetil etil amina (4,25 g, 33,0 °mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 8 h. Después de enfriarse la reacción a TA, se añadió agua (500 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 malla. La elución con acetato de etilo al 10 % en hexanos dio el producto puro en forma de una masa gomosa incolora (76 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,01 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,55-3,44 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,32-2,30 (m, 1H), 1,71-1,47 (m, 8H), 1,18 (t, *J* = 14,0 Hz, 3H). ES-EM *m/z* 301 (M<sup>+</sup>+1,80 %).

**Etapa (iv):** Síntesis de {5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il}-ciclopentilmetil-etil-amina

40

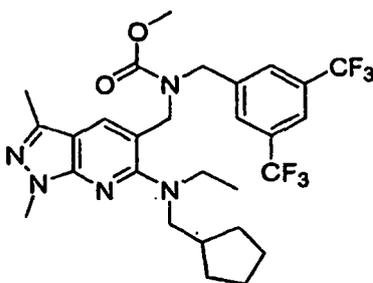


Una mezcla de 6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído (5,3 g, 17,0  $\mu$ mol) y 3,5-bis-trifluorometilbencilamina (4,7 g, 0,019 mol) en MeOH y ácido acético (2 gotas) se agitó a TA durante 30 min. Después de enfriar a 0  $^{\circ}$ C, se añadió lentamente cianoborohidruro sódico (2,2 g, 35,0  $\mu$ mol) durante un periodo de aproximadamente 10 min. Después de agitar a TA durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se añadió agua (50 ml) a el residuo y se agitó durante 30 min. El sólido se retiró por filtración, se lavó con agua seguido de éter de petróleo y se secó al vacío para producir un sólido incoloro (72 %).

RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,89-7,86 (m, 4H), 4,19-4,08 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,62-1,41 (m, 8H), 1,11 (t,  $J = 14,0$  Hz, 3H).

ES-EM  $m/z$  528 ( $M^+ + 1$ , 100 %).

**Etapa (v):** Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[6-(ciclopentilmetil-etilamino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-ilmetil]-carbámico



Una mezcla de {5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il}-ciclopentilmetil-etil-amina (0,25 g, 0,47 mmol) y carbonato potásico (0,19 g, 1,4  $\mu$ mol) en THF (10 ml) se agitó durante 20 min a TA. Posteriormente, se añadió cloroformiato de metilo (0,55 ml, 0,7  $\mu$ mol) y se continuó agitando durante toda una noche. A esta mezcla se le añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice malla de 230-400. La elución con acetato de etilo al 20 % en hexanos dio el producto puro en forma de una masa gomosa incolora (55 %).

RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,73-7,54 (m, 4H), 4,64-4,36 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,13-3,08 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,56-1,25 (m, 8H), 1,03 (t,  $J = 14,0$  Hz, 3H).

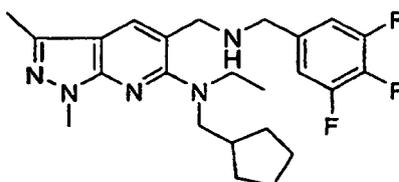
ES-EM  $m/z$ : 586 ( $M^+ + 1$ , 100 %).

IR (puro)  $\text{cm}^{-1}$ : 3498, 2957, 2346, 2185, 1623, 1457, 1370, 1278, 1191, 1133, 907.

### Ejemplo 17

**Síntesis de ciclopentilmetil-etil-(5-[(3,4,5-trifluoro-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-amina**

**Etapa (i):** Síntesis de ciclopentilmetil-etil-(5-[(3,4,5-difluoro-bencilamino)-metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-amina

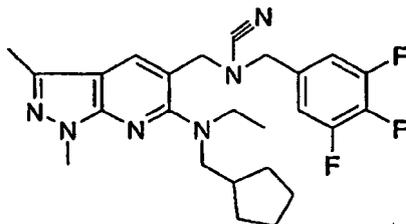


Se añadieron 6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído (0,30 g, 1,00 mmol), obtenido en la etapa (iii) del Ejemplo 16, 3,4,5-trifluorobencilamina (0,161 g, 1,0  $\mu$ mol) y ácido acético (0,120 g, 2,0  $\mu$ mol) a un matraz de fondo redondo de 25 ml, seguido de 5 ml de MeOH. Esta mezcla se agitó a 25-35  $^{\circ}$ C durante 15 min. Después, se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (0,189 g, 3,0  $\mu$ mol). Después de esta

mezcla se agitó a TA durante 1 h, se retiró MeOH al vacío y se añadió agua a la mezcla en bruto. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente proporcionó el producto en forma de un aceite (0,44 g), rendimiento: 90 %.

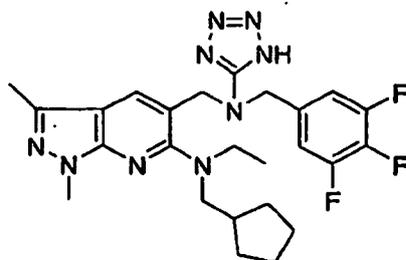
- 5 RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (s, 1H), 7,09 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,87-1,42 (m, 8H), 1,05 (t, *J* = 7,3 MHz, 3H), 0,88-0,85 (m, 1H).  
EM *m/z* (CI-EM): 432 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).  
IR (cm<sup>-1</sup>): 2928, 1612

- 10 **Etapa (ii):** Síntesis de [6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-ilmetil-(3,4,5-trifluorobencil)-cianamida



- 15 A una solución de ciclopentilmetil-etil-5-[(3,4,5-difluorobencilamino)-metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-amina (0,450 g, 1,0 mmol) en MeOH (15 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió bicarbonato sódico (0,168 g, 2,0 mmol), seguido de bromuro de cianógeno (0,126 g, 1,20 mmol) y esta mezcla se agitó durante 0,5 h a TA. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice malla 100-200, usando acetato de etilo al 10 % y éter de petróleo para producir el compuesto del título en forma de un aceite (59 %).  
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (s, 1H), 6,90-6,86 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,97 (s, 5H), 3,21-3,14 (m, 4H), 2,56-2,48 (m, 4H), 1,95-1,72 (s a, 4H), 1,53-1,12 (m, 4H), 1,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).  
EM *m/z* (CI-EM): 457 (M<sup>+</sup> - 16, 100 %).

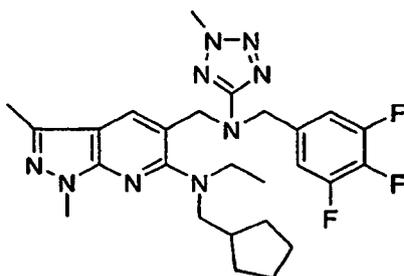
- 25 **Etapa (iii):** Síntesis de ciclopentilmetil-etil-(5-[(3,4,5-trifluorobencil)-(1*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-amina



- 30 A una suspensión en agitación de [6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-ilmetil-(3,4,5-trifluorobencil)-cianamida (0,280 g, 0,590 mmol) y cloruro de amonio (0,160 g, 2,95 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadió azida sódica (0,195 g, 2,95 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante toda una noche. Después de la mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua enfriada con hielo y esta mezcla se agitó durante  
35 30 min y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para producir el producto en forma de un aceite (90 %).

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,38 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,89-1,57 (s a, 8H), 1,20 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). EM *m/z* (CI-EM): 500 (M<sup>+</sup> - 13, 100 %).

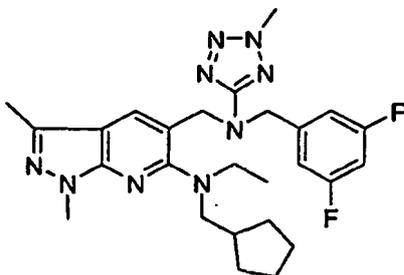
**Etapa (iv):** Síntesis de ciclopentilmetil-etil-(5-[(3,4,5-trifluorobencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-amina



- 5 A una suspensión de ciclopentilmetil-etil-(5-((3,4,5-trifluoro-bencil)-(1H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-amina (0,420 g, 0,818 mmol) en agua (4 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,065 g, 1,630 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a TA. Posteriormente, se añadieron secuencialmente DCM (5 ml), sulfato de dimetilo (0,113 g, 0,90 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,013 g, 0,050 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 0,5 h a TA. La capa orgánica se separó de la capa acuosa, la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla 100-200 usando EtOAc al 5 % y éter de petróleo, para proporcionar ciclopentilmetil-etil-(5-((3,4,5-difluoro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina-6-il)-amina en forma de un sólido de color amarillo pálido (45 %), pf: 100 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63 (s, 1H), 6,82-6,78 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,24-3,13 (m, 4H), 2,54-2,51 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 4H), 1,05 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H).
- 10
- 15 EM *m/z* (CI-EM) 514 (M<sup>+</sup> - 13, 100 %).  
IR (cm<sup>-1</sup>): 2926, 1528.

#### Ejemplo 18

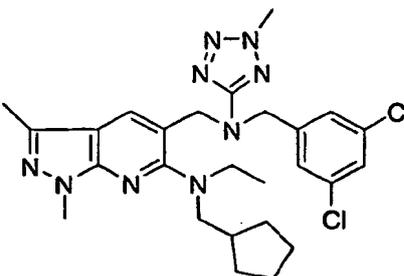
- 20 **Síntesis de ciclopentilmetil-etil-(5-((3,5-difluoro-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-amina**



- 25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 17, usando 3,5-difluorobencilamina, en lugar de 3,4,5-trifluorobencilamina en la etapa (i). Pureza: 96,93 %.
- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,62 (s, 1H), 6,70-6,62 (m, 3H), 4,73 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,61-1,42 (m, 8H), 1,08-1,02 (m, 3H).
- 30 EM *m/z* (CI-EM) 510 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).  
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2932, 2864, 1599.

#### Ejemplo 19

- 35 **Síntesis de ciclopentilmetil-(1,3-dimetil-5-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)-(3,5-diclorobencil)-amino)-metil)-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-etil-amina**



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 17, usando 3,5-diclorobencilamina, en lugar de 3,4,5-trifluorobencilamina en la etapa (i).

Pureza: 95,0 %.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 4,73 (s, 2H) 4,46 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,67 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,58-1,43 (m, 8H), 1,10-1,02 (m, 4H).

EM *m/z* (CI-EM) 541 (M<sup>+</sup>, 100 %).

### Ejemplo 20

10 **Síntesis de ciclopentilmetil-etil-(5-[[[3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-amina**



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, usando 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilamina, en lugar de 3,5-bis-trifluorobencilamina en la etapa (iv) y ciclopropilmetil-etil-amina en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii).

Pureza: 95,72 %.

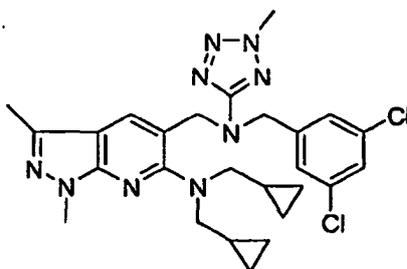
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,61 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 3H), 4,76 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,58-1,41 (m, 8H), 1,19-1,02 (m, 3H).

EM *m/z* (CI-EM) 560 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2954, 2867, 1610, 1583, 1344, 1132.

### Ejemplo 21

25 **Síntesis de bis-ciclopropilmetil-(5-[[[3,5-diclorobencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-amina**



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental para el Ejemplo 1, excepto que usó bis-ciclopropilmetil-etilamina, en lugar de ciclobutil metil etilamina en la etapa (iii) del Ejemplo 1, y 3,5-diclorobencilamina, en lugar de bis-trifluorometil-bencilamina en la etapa (iv) del Ejemplo 1.

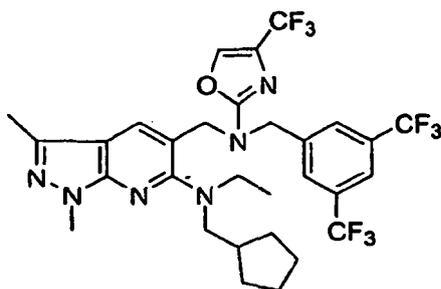
35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): d 7,64 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,13-3,12 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 0,98-0,94 (m, 2H), 0,40-0,38 (m, 4H), 0,097-0,058 (m, 4H).

EM *m/z* (ES-EM) 540 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

IR (cm<sup>-1</sup>): 3384, 2925, 1582.

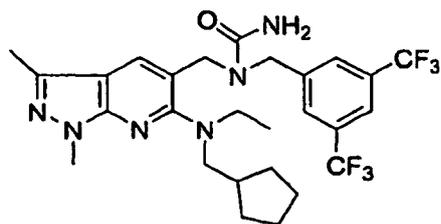
### Ejemplo 22

40 **Síntesis de (5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-trifluorometil-oxazol-2-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



**Etapa (i):** Síntesis de 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilmetil]-urea

5



A una solución en agitación de [6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilmetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-cianamida (0,50 g, 0,880 mmol) en etanol (15 ml) se le añadieron H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,5 ml) y una solución saturada acuosa de KOH (0,70 g, 11,97 mmol) a 0 °C. Esta mezcla se calentó lentamente a reflujo. Después de 2 h la mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para producir el residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla 100-200 usando acetato de etilo al 10 % y éter de petróleo para producir el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso (60 %).

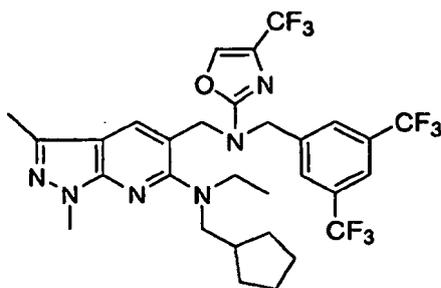
10

15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,73 (s, 1H), 7,58 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,15-3,10 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,54-1,40 (m, 8H), 1,06-1,03 (m, 4H)  
IR (cm<sup>-1</sup>): 3198, 2955, 1668, 1278, 1130.

**Etapa (ii):** Síntesis de (5-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-trifluorometil-oxazol-2-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina

20



A una solución en agitación de 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilmetil]-urea (0,250 g, 0,430 mmol) en *tert*-butanol (10 ml) se le añadió bromuro de 1,1,1-trifluorometil acetilo (0,20 g, 0,480 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se enfrió a TA. Después de concentración al vacío, se añadió agua (10 ml) al residuo y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla 100-200 usando acetato de etilo al 5 % y éter de petróleo, para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 %), pf: 139 °C.

25

30

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,14-3,12 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 1,54-1,52 (m, 8H), 1,07-1,03 (m, 4H).

EM *m/z* (ES-EM) 663 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

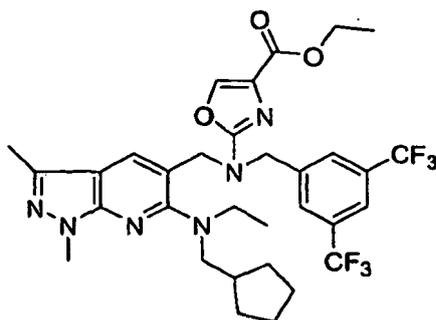
35

IR (cm<sup>-1</sup>): 2938, 1640, 1279, 1136.

### Ejemplo 23

**Síntesis de éster etílico del ácido (2-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-ilmetil]-amino]-oxazol-4-carboxílico**

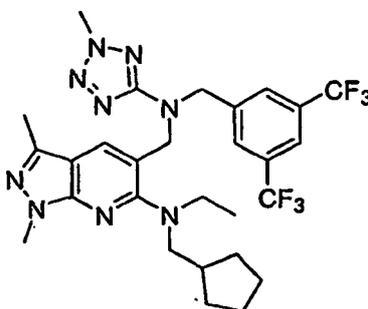
40



5 A una solución enfriada con hielo de 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[6-(ciclopentilmetil-etil-amino)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-5-ilmetil]-urea (1,20 gm, 2,10 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxopropiónico (0,612 g, 3,150 mmol). Esta mezcla se agitó mientras se dejaba que la temperatura alcanzara TA, después de que la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 h y después se enfrió a TA. Después de la evaporación de la reacción volátiles, se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para conseguir el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla 100-200 usando acetato de etilo al 5 % y éter de petróleo, para producir el producto del título en forma de una pasta de color amarillo (6 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,14-3,08 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,07-2,04 (m, 1 H), 1,62-1,20 (m, 11H), 1,03 (t, J = 6,9 Hz, 3H).  
 EM m/z (ES-EM) 667 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).  
 IR (cm<sup>-1</sup>): 2925, 1612, 1278, 1137.

#### 15 Ejemplo 24

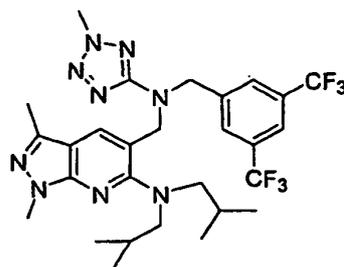
20 **Síntesis de (5-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



25 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja claro siguiendo el procedimiento como el descrito en el Ejemplo 1, mediante el uso de ciclopentilmetil-etil-amina, en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (56 %), Pf: 84-86 °C.  
 Pureza: 99 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70-7,61 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,58-1,40 (m, 8H), 1,06 (t, J = 14,0 Hz, 3H).  
 ES-EM m/z: 610 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).  
 30 IR (puro) cm<sup>-1</sup>: 3447, 2955, 2866, 1610, 1582, 1563, 1403, 1361, 1281, 1170, 1131, 900, 706, 682.

#### Ejemplo 25

35 **Síntesis de (5-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-diisobutil-amina**



El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido gomoso siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, usando diisobutil-amina, en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,395 g), rendimiento: 38 %.

5 Pureza: 95 %.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,02-3,00 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,92-1,82 (m, 2H), 0,77-0,74 (m, 12H).

CI-EM  $m/z$  611 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100 %).

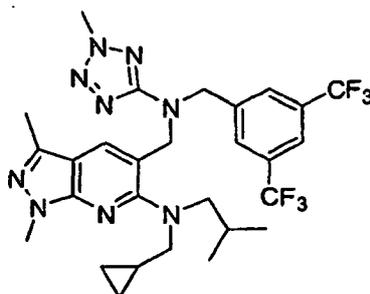
IR (puro)  $\text{cm}^{-1}$ : 2959, 2871, 1612, 1582, 1563, 1514, 1466, 1404, 1380, 1279, 1175, 1138, 1050, 758.

10

### Ejemplo 26

**Síntesis de (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-isobutil-amina**

15



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, usando ciclopropilmetil-isobutil-amina, en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,35 g), rendimiento: 40 %, Pf: 99-101 °C.

20 Pureza: 99 %.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,69-7,59 (m, 4H), 4,84 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,19 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,95 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,84-1,82 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 0,79-0,78 (m, 6H), 0,41-0,39 (m, 2H), 0,02-0,00 (m, 2H).

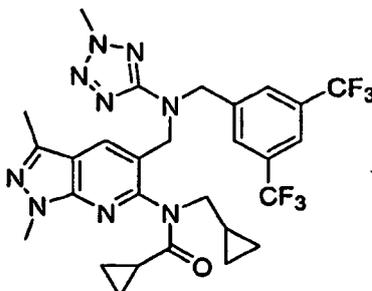
ES-EM  $m/z$  610 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100 %).

25 IR (puro)  $\text{cm}^{-1}$ : 2928, 1611, 1582, 1380, 1278, 1175, 1136, 902.

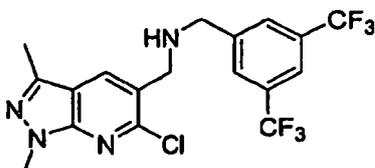
### Ejemplo 27

**Síntesis de (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico**

30

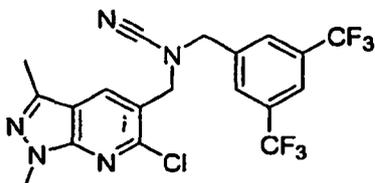


**Etapa (i):** Síntesis de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilmetil)-amina



- 5 Una mezcla de 6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina-5-carbaldehído (6,3 g, 30 mmol) y 3,5-bis-trifluorometilbencilamina (7,3 g, 30 mmol) en MeOH (75 ml) y ácido acético (2 gotas) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente cianoborohidruro sódico (3,7 g, 50 mmol) durante un periodo de 10 minutos. Después de agitarse durante 2 h a TA, la mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. El producto
- 10 sólido se retiró por filtración, se lavó con agua y éter de petróleo, y se secó al vacío para proporcionar un sólido incoloro (9,2 g), rendimiento: 70 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,94 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 4,04-3,97 (m, 7H), 2,54 (s, 3H).  
 CI-EM *m/z* 437 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

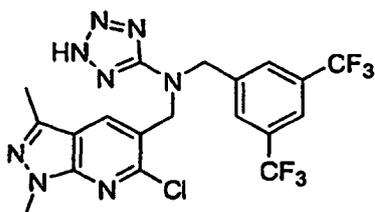
15 **Etapa (ii):** Síntesis de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilmetil)-cianamida



- 20 Una mezcla del compuesto (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilmetil)-amina (9,0 g, 0,02 mol), bromuro de cianógeno (2,60 g, 0,024 mol) e hidrogenocarbonato sódico (3,50 g, 0,04 mol) en metanol (150 ml) se agitó a TA durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (100 ml) al residuo, y esta mezcla se agitó durante otros 30 min. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua seguido de éter de petróleo y finalmente se secó al vacío para producir un sólido incoloro (8,70 g), rendimiento: 91 %.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 4,42-4,40 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).  
 CI-EM *m/z* 462 (M<sup>+</sup> + 1, 30 %).

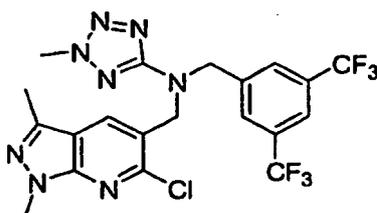
**Etapa (iii):** Síntesis de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilmetil)-(2*H*-tetrazol-5-il)-amina

30



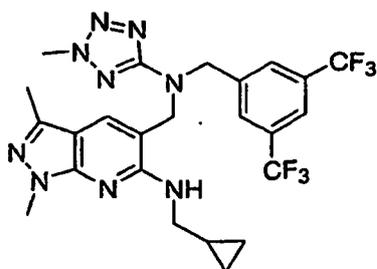
- 35 Una mezcla de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilmetil)-cianamida (8,5 g, 10 mmol), azida sódica (1,4 g, 20 mmol) y bromuro de zinc (4,1 g, 10 mmol) en agua (300 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se añadieron ácido clorhídrico al 5 % (50 ml) y acetato de etilo (500 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min, tiempo después del cual la capa orgánica se separó. Este proceso se repitió 3 more times con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla 230-400. La elución de la columna con acetato de etilo al 15 % en hexanos dio el producto puro en forma de un sólido incoloro (8,3 g),
- 40 rendimiento: 90 %.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,85 (s, 1H), 7,67-7,72 (m, 3H), 4,87-4,89 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).  
 CI-EM *m/z* 504 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

45 **Etapa (iv):** Síntesis de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*f*]piridin-5-ilmetil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amina



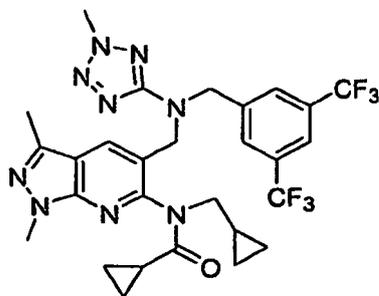
- Una mezcla de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilmetil)-(2H-tetrazol-5-il)-amina (8,5 g, 10 mmol) e hidruro sódico (0,81 g, 30 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió yoduro de metilo (3,5 g, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0-10 °C durante 30 minutos. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, que después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla de 230-400. La elución de la columna con acetona al 10 % en hexanos dio el producto puro en forma de un sólido incoloro (6,3 g), rendimiento: 75 %.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,66-7,85 (m, 4H), 4,84-4,89 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).  
CI-EM *m/z* 504 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

**Etapa (v):** Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-amina



- Una mezcla de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(6-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-ilmetil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (0,5 g, 0,9 mmol), butóxido terciario potásico (0,43 g, 3 mmol), ciclopropilmetil amina (0,275 g, 3 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,01 g, 0,004 mmol), Se preparó BINAP (0,03 g, 0,04 mmol) se preparó en un vial de presión de 10 ml. El vial de presión se colocó en el horno de microondas enfocado (CEM Discovery) y se irradió durante 20 min a 110 °C usando energía de microondas de 250 vatios. Después de enfriarse esta mezcla a TA, se añadió acetato de etilo (100 ml) al vial. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y se secó y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (230-400 malla) y eluyó la columna con acetato de etilo al 10 % en hexano proporcionó un sólido incoloro (0,485 g), rendimiento: 90 %.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,67-4,62 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,46-0,37 (m, 2H), 0,17-0,12 (m, 2H).  
ES-EM *m/z* 554 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

- Etapa (vi):** Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



- Una mezcla de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-amina (0,25 g, 0,45 mmol), trietilamina (0,13 g, 1,3 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,28 g, 2,7 mmol) en THF (5 ml) se preparó en un recipiente de reacción de 10 ml e irradió con una energía de microondas de 250 vatios, a 1,72 MPa a 80 °C durante 2 h. El recipiente se enfrió a TA y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (3 x 100 ml), la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice (230-400 malla) y eluyó la columna con metanol al 1 % en

diclorometano proporcionó un sólido incoloro (0,147 g), rendimiento: 52,5 %, pf 120-122 °C.

Pureza: 98 %.

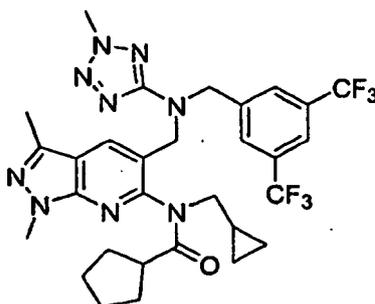
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78-7,71 (m, 4H), 5,04-4,78 (m, 4H), 4,17 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,71 (d, *J* = 5,104 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,84-1,82 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 0,79-0,78 (m, 6H), 0,41-0,39 (m, 2H), 0,02-0,00 (m, 2H).

ES-EM *m/z* 622 (*M*<sup>+</sup> + 1, 100 %).

IR (puro) cm<sup>-1</sup>: 3445, 2925, 1648, 1590, 1380, 1278, 1181, 1134, 709, 682.

### Ejemplo 28

**Síntesis de (5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-amida del ácido ciclopentanocarboxílico**



El compuesto del título (pureza del 99 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27, usando cloruro de ciclopentanocarbonilo, en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo en la etapa (vi) (0,085 g), rendimiento: 48,2 %, pf 88-90 °C.

Pureza: 99 %.

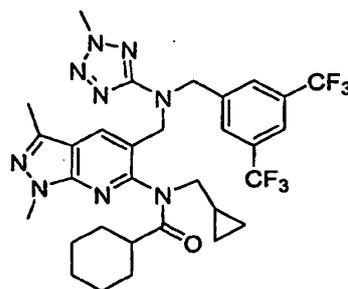
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78-7,70 (m, 4H), 4,88-4,74 (m, 4H), 4,16 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,23-2,21 (m, 1H), 1,87-1,25 (m, 8H), 0,96 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 2H).

ES-EM *m/z* 650 (*M*<sup>+</sup> + 1, 100 %).

IR (puro) cm<sup>-1</sup>: 3444, 2954, 1657, 1565, 1392, 1365, 1279, 1180, 1130, 1021, 897.

### Ejemplo 29

**Síntesis de (5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilmetil-amida de ácido ciclohexanocarboxílico**



El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27, usando cloruro de ciclohexanocarbonilo, en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo en la etapa (vi) (0,13 g), rendimiento: 72 %.

Pureza: 96 %.

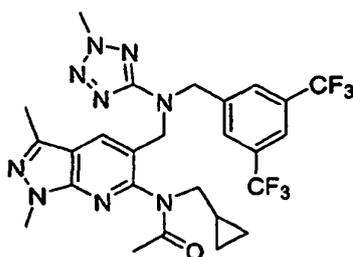
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79-7,70 (m, 4H), 4,94-4,75 (m, 4H), 4,17 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36-2,29 (m, 2H), 1,95-1,18 (m, 9H), 0,96-0,92 (m, 2H), 0,32-0,27 (m, 2H).

ES-EM *m/z* 664 (*M*<sup>+</sup> + 1, 100 %).

IR (puro) cm<sup>-1</sup>: 2933, 2857, 1726, 1659, 1581, 1380, 1279, 1174, 1135, 1021, 895, 707, 682.

### Ejemplo 30

**Síntesis de *N*-(5-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-*N*-ciclopropilmetil-acetamida**



El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27, usando cloruro de acetilo, en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo en la etapa (vi) (0,15 g),  
 5 rendimiento: 93 %.

Pureza: 98 %.

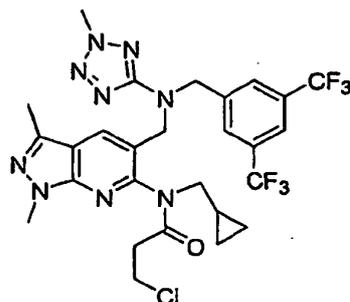
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80-7,71 (m, 4H), 4,95-4,70 (m, 4H), 4,17 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,80-3,43 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 0,99-0,86 (m, 2H), 0,35-0,30 (m, 2H).

ES-EM *m/z* 596 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

10 IR (puro) cm<sup>-1</sup>: 3457, 2928, 1664, 1580, 1380, 1279, 1174, 1135, 1021,903, 756, 682.

### Ejemplo 31

15 **Síntesis de N-(5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-N-ciclopropilmetil-propionamida**



El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 27, usando cloruro de cloropropionilo, en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo en la etapa (vi) (0,066 g), rendimiento: 38 %.

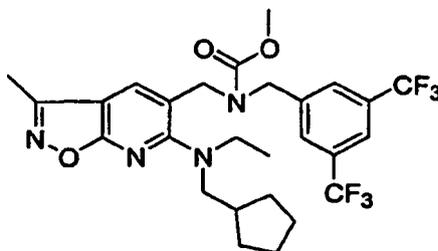
Pureza: 97 %.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,79-7,71 (m, 4H), 4,99-4,64 (m, 4H), 4,18 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,86-3,37 (m, 4H), 2,60-2,33 (m, 6H), 1,00-0,83 (m, 2H), 0,39-0,31 (m, 2H). ES-EM *m/z* 644 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

25 IR (puro) cm<sup>-1</sup>: 2927, 2361, 1664, 1579, 1403, 1380, 1279, 1174, 1135, 1021,903, 756, 682.

### Ejemplo 32

30 **Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[6-(ciclopentilmetil-etil-amino)3-metil-isoxazol[5,4-b]piridin-5-ilmetil]-carbámico**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental para el Ejemplo 16 excepto que usó 3-metil-isoxazol-5-ilamina, en lugar de 1,3-dimetil-pirazol-5-ilamina en la etapa (i) (65 %).

35 Pureza 93,66 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M:CH<sub>3</sub>CN], 210 nM, T<sub>r</sub> 9,174 min).

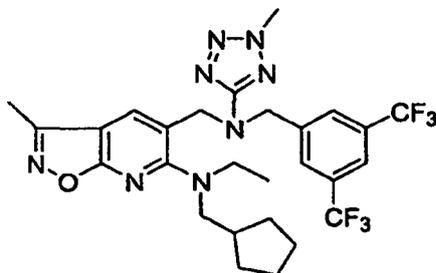
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 4,57-4,51 (m, 2H), 4,42-4,38 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 8H), 1,05 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

(ES-EM) *m/z* 573 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %)

**Ejemplo 33**

**Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-3-metil-isoxazol[5,4-b]piridina-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**

5



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental para el Ejemplo 24 excepto que usó {5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-3-metil-isoxazol[5,4-b]piridina-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina, en lugar de {5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-il)-ciclopentilmetil-etil-amina (60 %).

10

Pureza 98 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 210 nM, T<sub>r</sub> 9,165 min).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,75 (s, 1H), 7,64-7,63 (m, 3H), 4,74 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 6H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,04-0,99 (m, 2H).

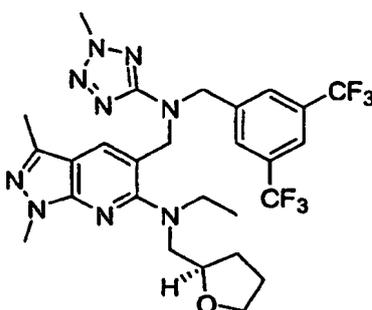
15

(ES-EM) *m/z* 597 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

**Ejemplo 34**

**Síntesis de (5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-6-il)-etil-(tetrahydrofurano-2ilmetil)-amina**

20



El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro siguiendo el procedimiento como el que se describe en el Ejemplo 1, mediante el uso de (S)-etil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina, en lugar de ciclobutilmetil-etil-amina en la etapa (iii) (0,21 g), rendimiento: 55 %.

25

Pureza: 95,02 % (HPLC: YMC C8, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 4,41 min).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,69-7,65 (m, 4H), 4,83 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,08 (t, J = 6,81 Hz, 3H).

30

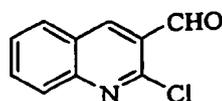
EM (IEN) *m/z* 612 (M + 1)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 35**

**Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico**

35

**Etapa (i): Síntesis de 2-cloroquinolina-3-carbaldehído:**



40

Se enfrió dimetilformamida (9,13 gramos, 0,125 mol) a 0 °C en un matraz equipado con un tubo de secado y se añadió en porciones oxocloruro de fósforo (53,7 gramos, 0,35 mol) con agitación. A esta solución se le añadió

acetanilida (6,55 gramos, 0,05 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas a 65 °C. Se retiró por destilación el exceso de oxocloruro de fósforo, se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 malla) usando acetato de etilo al 2 %/éter de petróleo. Rendimiento: 68 %, pf: 145 °C;

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10,5 (s, 1H); 8,78 (s, 1H), 8,12-7,90 (m, 3H); 7,70 (t, J = 7,3 Hz, 1H); Masa *m/z* (EI-EM): 192 (M+1, 100 %).

**Etapa (ii): Síntesis de *N*-ciclopentilmetil etilamina:**



10

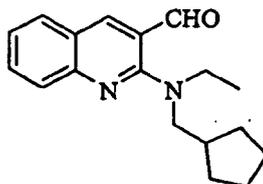
Se preparó *N*-ciclopentenoil-etilamina a partir de ácido ciclopentenoico (2 gramos, 17,5 °mmol) y cloruro de oxalilo (2,2 gramos, 17,5 °mmol) después de agitarse a 25-35 °C durante 8-12 horas. A esto se le añadió una solución de benceno de etilamina (2,1 gramos, 48,7 °mmol) a 0 °C, y esta mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 25-35 °C, tiempo después del cual el disolvente se evaporó al vacío para producir *N*-ciclopentenoil-etilamina (1,7 gramos), rendimiento: 68,9 %. Una solución de *N*-ciclopentenoil-etilamina (1,7 gramos, 13,3 °mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió hidruro de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>; 1,3 gramos, 36,1 °mmol) a la solución. Después de agitarse durante 1 hora a 25-35 °C, la mezcla de reacción se sometió suavemente a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de sulfato sódico, se filtró y el precipitado se lavó con éter dietílico (Et<sub>2</sub>O). El filtrado se concentró para proporcionar *N*-ciclopentilmetil etilamina (0,6 g), rendimiento: 40 %.

15

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,41(s a, 1H), 3,34-3,21 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 1H), 1,86-1,55 (m, 8H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H); CI-EM (*z*): 127 (PM, 20 %), 126 (M-1, 100 %).

25 **Etapa (iii): Síntesis de 2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-carbaldehído:**



30

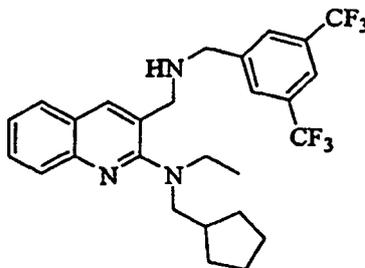
Se añadieron 2-cloroquinolina-3-carbaldehído (0,27 gramos, 1,40 mmol) y carbonato potásico (0,579 gramos, 1,4 °mmol) a un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml. A este matraz se le añadieron 3 °ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF), seguido de la adición gota a gota de una solución de dimetilformamida de ciclopentil metil etil amina (0,214 gramos, 1,69 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió a 25-35 °C, después de lo cual, la mezcla se vertió en hielo picado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó *al vacío* para proporcionar el producto en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,355 g (89 %);

35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10,14 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,80-7,74 (m, 2H); 7,67-7,63 (m, 1H); 7,34-7,30 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 4H), 2,37-2,29 (m, 1H), 1,73-1,72 (m, 2H), 1,70-1,46 (m, 3H), 1,20-1,11 (m, 6H); *m/z* (EI-EM): 282 (M+1, 40 %), 213 (100 %); IR (cm<sup>-1</sup>): 3385, 2948. 1691.

40

**Etapa (iv): Síntesis de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina**



45

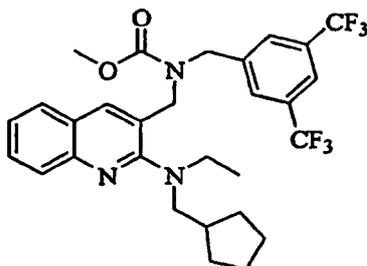
2-(Ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-carbaldehído (0,355 gramos, 1,25 mmol), obtenido en la etapa (iii), 3,5-bis-trifluorometilbencilamina (0,305 gramos, 1,25 mmol) y ácido acético (0,151 gramos, 2,51 mmol) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 25 ml, seguido de 4 °ml de metanol y la mezcla se agitó a 25-35 °C durante 15 minutos. Después se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (0,237 gramos, 3,77 mmol). Se continuó agitando a temperatura ambiente durante otra 1 hora, tiempo después del cual, el metanol se retiró al vacío y se añadió agua a la mezcla en bruto. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se

50

lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, después, salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto en forma de un residuo oleoso, que se purificó sobre gel de sílice (100-200) usando acetato de etilo al 4 %/éter de petróleo. Rendimiento: 155 mg (56 %),

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,96 (s, 1H); 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,81 (s, 2H); 7,76 (s, 1H); 7,68 (c, J<sub>1</sub> = 8,0 Hz, J<sub>2</sub> = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H); 7,37-7,35 (m, 1H); 3,96 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,64-1,09 (m, 11 H); m/z (EI-EM): 509 (M<sup>+</sup>, 40 %), 282 (100 %); IR (cm<sup>-1</sup>): 3357, 2929, 2851.

10 **Etapa (v):** Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico

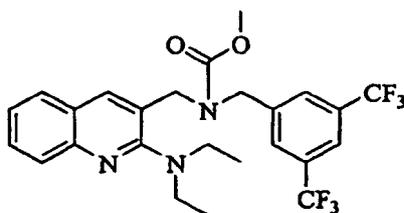


15 Se añadieron {3-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina (0,155 g, 0,304 mmol), obtenida en la etapa (iv) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,126 g, 0,913 mmol) a un matraz de fondo redondo de dos bocas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano seco (3 a 4 °ml) al matraz y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,035 gramos, 0,456 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25-35 °C durante 8-12 horas. Después de este tiempo, el disolvente se retiró *al vacío*, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para conseguir el compuesto del título en bruto, que se purificó sobre gel de sílice (100-200 malla ASTM) usando acetato de etilo al 3/éter de petróleo. El compuesto deseado se obtuvo en forma de un compuesto pegajoso de color amarillo que tenía una pureza del 96,70 %.

20 Rendimiento: 115 mg (90 %);  
25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,86-7,79 (m, 1H); 7,75-7,73 (m, 2H); 7,65-7,63 (m, 2H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,45-7,32 (m, 1H); 4,67 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,20-3,13 (m, 4H); 2,14-2,11 (m, 1H), (1,67-1,40 (m, 5H); 1,32-1,20 (m, 2H); 1,17-1,04 (m, 3H); 0,89-0,82 (m, 1H); m/z (ES-EM): 568 (M+1, 100 %); IR (cm<sup>-1</sup>): 2955, 1710, 1279.

### Ejemplo 36

30 **Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-dietilamino-quinolin-3-ilmetil)-carbámico**

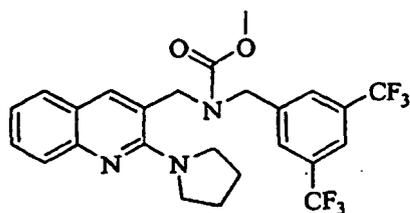


35 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento usado para el Ejemplo 35 excepto que se usó dietilamina en lugar de ciclopentilmetil etil amina en la etapa (iii), y el producto se obtuvo en forma de un compuesto pegajoso incoloro (0,14 g), pureza: 60 %, de pureza 95,45 % (HPLC: Alltima C18, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 215 nM, T<sub>r</sub> 10,589 min).

40 IR (puro, cm<sup>-1</sup>): 2970, 1708, 1279, 1135;  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,67-7,58 (m, 4H), 7,37 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,21 (c, J = 14,0 Hz, 4H), 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 6H); m/z (ES-EM): 514 (M<sup>+</sup>, 100 %)

### Ejemplo 37

45 **Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-pirrolidin-1-il-quinolin-3-ilmetil)-carbámico**



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 35, usando pirrolidina en lugar de ciclopentil metil etilamina en la etapa (iii) (0,25 g, 59 %) de pureza del 95,12 %

(HPLC: Inertsil ODS 3V, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 215 nM, T<sub>r</sub> 12,410 min).

IR (puro, cm<sup>-1</sup>): 3395, 2959, 2872, 1708;

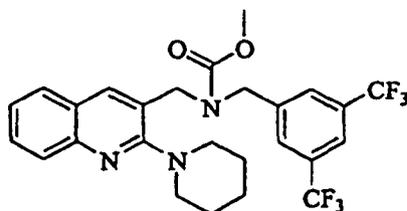
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,75-7,73 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 6H), 4,62 (s a, 2H), 4,48 (s a, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55 -

3,50 (m, 4H), 1,93-1,89 (m, 4H);

*m/z* (ES-EM): 512 (M<sup>+</sup>+1, 100 %)

### Ejemplo 38

**Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-piperidin-1-il-quinolin-3-ilmetil)-carbámico**



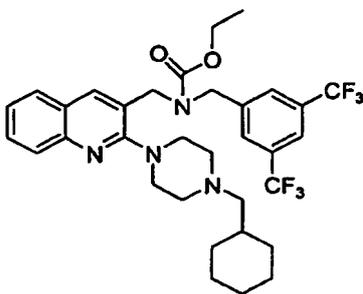
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 35, excepto que usó piperidina en la etapa (iii) en lugar de ciclopentilmetil etil amina. El producto se obtuvo en forma de un compuesto pegajoso, incoloro (0,07 g), rendimiento: 63 % de pureza 93,56 % producto (HPLC: Inertsil ODS 3V, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 215 nM, T<sub>r</sub> 10,569 min). IR (puro, cm<sup>-1</sup>): 3384, 2933, 2855, 1709;

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,94 -7,80 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,66-7,51 (m, 4H), 7,38-7,35 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,09 -3,08 (m, 4H), 1,60 (s, 4H), 1,54 (s, 2H);

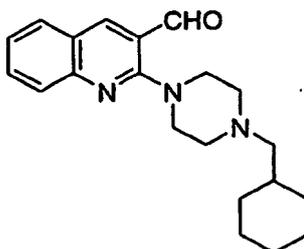
*m/z* (ES-EM): 526 (M<sup>+</sup>+1, 100 %).

### Ejemplo 39

**Síntesis de éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico**



**Etapa (i): Síntesis de 2-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-quinolina-3-carbaldehído**



Se añadió 1-(ciclohexilmetil)piperazina (0,42 ml, 2,2 °mmol) a una mezcla de 2-cloro-3-quinolincarboxaldehído (0,383 g, 2,0 °mmol) y carbonato potásico (0,7 g, 5,0 °mmol) en DMF anhidra (4 °ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 20 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 110° C durante 4,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente esta mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y después se concentró al vacío para dar un producto en bruto de color pardo pálido.

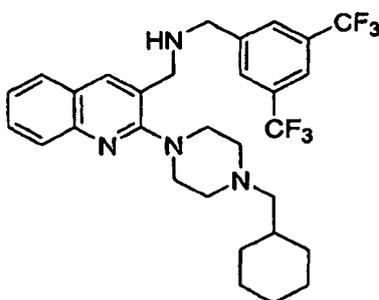
La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y eluyó con metanol al 2,5 % en diclorometano, proporcionó el compuesto del título (0,56 g), rendimiento: 86 %.

Pf 95-96 °C;

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 10,17 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,81 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 3,51 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,61 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,22 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,84-1,68 (m, 6H), 1,31-1,13 (m, 3H), 0,96-0,82 (m, 2H).

m/z EM: 338 (M<sup>+</sup>+1, 100 %)

15 **Etapa (ii):** Síntesis de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-quinolin-3-ilmetil]-amina



20 Se añadió 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (0,305 g, 1,25 mmol) a una solución de 2-(4-ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-quinolina-3-carbaldehído (0,4 g, 1,23 mmol) en metanol, seguido de ácido acético (0,15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar 1 h, se añadió cuidadosamente cianoborohidruro sódico (0,237 g, 3,77 mmol) y la reacción se agitó a TA durante toda una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, y se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) al residuo, y después, este se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un producto en bruto de color amarillo.

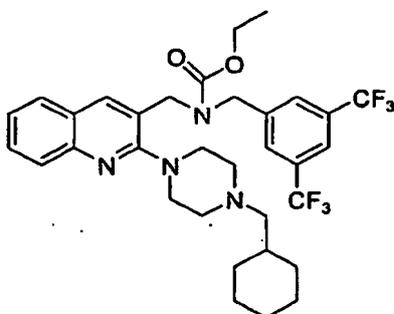
La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice y que eluyó con metanol al 2,5 %/diclorometano, proporcionó el compuesto del título (0,468 g), rendimiento: 67 %.

Pf 54-55 °C;

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,68 (m, 4H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 4,09 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,85-3,72 (m, 4H), 3,46-3,27 (m, 4H), 2,85 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,05 (s a, D<sub>2</sub>O intercambiable, 1H), 1,84-1,68 (m, 7H), 1,37-1,03 (m, 6H).

m/z EM: 565 (M<sup>+</sup>+ 1)

35 **Etapa (iii):** Síntesis de éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico



40 Se añadió carbonato potásico anhidro (0,17 g, 1,23 mmol) a una solución de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(4-ciclohexilmetil-piperazin-1-il)-quinolin-3-ilmetil]-amina (0,23 g, 0,4 °mmol) en THF anhidro (5 °ml). Después de agitar 0,5 h, se añadió lentamente cloroformiato de etilo (0,06 ml, 0,6 °mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a TA durante toda una noche, se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un líquido incoloro. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice y que eluyó con acetato de etilo al 10-30 %/hexano, proporcionó el producto final deseado en forma de un líquido viscoso (0,206 g), rendimiento: 81 %.

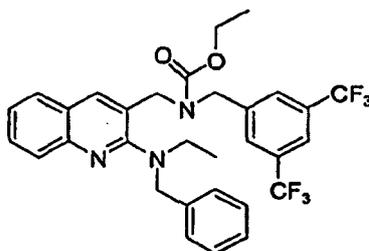
Pureza 94,87 % (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 4,22 min).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7,87-7,82 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,67-7,46 (m, 4H), 7,42-7,35 (m, 1H), 4,68-4,30 (m, 6H), 3,56-3,21 (m, 4H), 2,54-2,38 (m, 4H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,85-1,48 (m, 6H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,28-1,09 (m, 4H), 0,99-0,82 (m, 2H).

5 *m/z* EM 637 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

#### Ejemplo 40

10 **Síntesis de éster etílico del ácido [2-(bencil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-carbámico**



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental para el Ejemplo 39, excepto que usó *N*-etil-bencilamina en lugar de 1-(ciclohexilmetil)piperazina en la Etapa (i) y se obtuvo en forma de un líquido viscoso (0,218 g), rendimiento: 96 %.

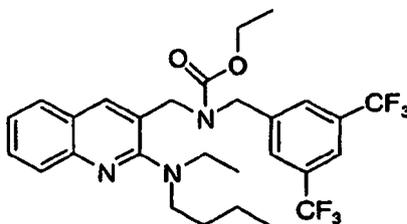
Pureza 97,93 % (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 99,72 min).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7,91 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66-7,51 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 5H), 4,72-4,29 (m, 8H), 3,23 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 1,38-1,23 (m, 3H), 1,10 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

20 *m/z* EM: 590 (M<sup>+</sup> + 1).

#### Ejemplo 41

25 **Síntesis de éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(butil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico**



30 El compuesto diana se preparó siguiendo el procedimiento experimental para el Ejemplo 39, excepto que usó *N*-etilbutilamina en lugar de 1-(ciclohexilmetil)piperazina en la Etapa (i) y se obtuvo en forma de un líquido viscoso (0,223 g), rendimiento: 97,4 %.

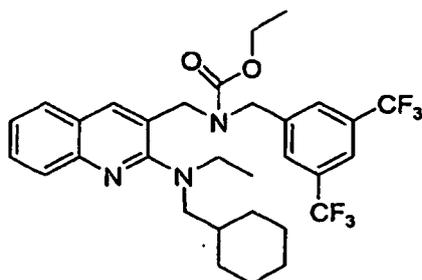
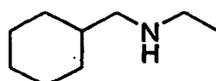
Pureza 98,83 % (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 52,25 min).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7,89-7,79 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,65-4,26 (m, 6H), 3,23-3,15 (m, 4H), 1,52-1,19 (m, 7H), 1,07 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,835 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

35 *m/z* EM: 556 (M<sup>+</sup> + 1).

#### Ejemplo 42

40 **Síntesis de éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclohexilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico**

**Etapa (i): Síntesis de *N*-ciclohexilmetil-etilamina**

5

se añadió lentamente cloruro de acetilo (1,1 °ml, 15,4 °mmol) a una solución enfriada con hielo de ciclohexilmetil amina (1,3 °ml, 10 mmol) en piridina (4 °ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 0-5 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 h. Después, esta mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (2 x 10 ml) y después con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar *N*-acetil-ciclohexil-etil-amina (1,50 g), rendimiento: 98 %. Una solución de *N*-acetil-ciclohexil-etil-amina (0,8 g, 5,0 °mmol) en THF anhidro (10 ml) se preparó en una atmósfera de nitrógeno y se añadió hidruro de litio y aluminio (solución 1,0 M en éter, 10 mmol) a la solución. Después de agitar durante 6 h a TA, la mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se agitó durante 1 h. Después, se filtraron las sales inorgánicas y se lavaron con agua (10 ml) y acetato de etilo (3 x 25 ml). El filtrado combinado se recogió y la fase orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,4 g), rendimiento: 56 %.

10

15

20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,62 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,74-1,63 (m, 5H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 4H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,94-0,84 (m, 2H).

**Etapa (ii): Síntesis de éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclohexilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico**

25

El compuesto diana se preparó siguiendo el procedimiento experimental para el Ejemplo 39, excepto que usó *N*-ciclohexilmetil-etilamina en lugar de 1-(ciclohexilmetil)piperazina, en forma de un líquido viscoso incoloro (0,268 g); rendimiento, 98,89 %.

Pureza 99,32 % (HPLC: 20:80 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 118,83 min).

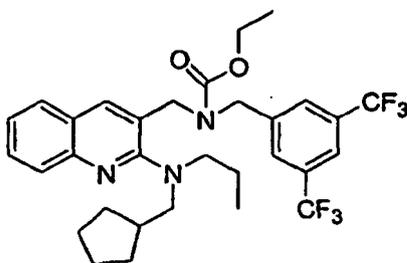
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,84 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,71-4,28 (m, 6H), 3,23-3,08 (m, 4H), 1,68-1,52 (m, 7 H), 1,37-1,25 (m, 2H), 1,17-0,99 (m, 6H), 0,87-0,71 (m, 2H).

30

*m/z* EM: 596 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %)

**Ejemplo 43**

35

**Síntesis de éster etílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-propil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico**

40

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 39, mediante el uso de ciclopentil-metil propilamina en lugar de 1-(ciclohexilmetil)piperazina en la etapa (i) en forma de un líquido viscoso incoloro (0,155 g), rendimiento: 88 %.

Pureza: 98,21 % (HPLC: 20:80 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 89,41 min).

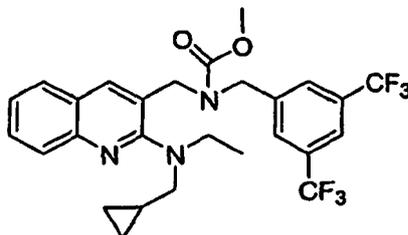
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 7,88-7,81 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 4H), 7,39-7,31 (m, 1H), 4,71-4,28 (m, 6H), 3,27-3,05 (m, 4H), 1,61-1,28 (m, 12 H), 1,11-0,95 (m, 2H), 0,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

45

*m/z* (ES-EM): 596 (M<sup>+</sup> + 1)

**Ejemplo 44****Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopropilmetil-etil-amino)-quinolina-3-ilmetil]-carbámico**

5



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental para el Ejemplo 35, mediante el uso de ciclopropilmetil etilamina en lugar de ciclopentilmetil etilamina en la Etapa (iii) en forma de un líquido viscoso incoloro (0,085 g), rendimiento: 54,48 %.

10

Pureza 98,05 % (HPLC: 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 26,75 min).

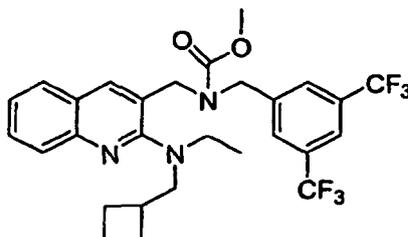
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7,88-7,79 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,67-7,57 (m, 4H), 7,39-7,37 (m, 1H), 4,68-4,38 (m, 4H); 3,88 (s, 3H); 3,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H); 3,06 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,93-0,89 (m, 1H), 0,42-0,34 (m, 2H), 0,09-0,05 (m, 2H).

15

m/z EM (IEN) 540 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 45****Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclobutilmetil-etil-amino)-quinolina-3-ilmetil]-carbámico**

20



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental para el Ejemplo 35, mediante el uso de ciclobutil-metil etilamina en lugar de ciclopentil metil etilamina en la Etapa (iii) en forma de un líquido viscoso incoloro (0,13 g), rendimiento: 97 %.

25

Pureza 100,0 % (HPLC: 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 39,77 min).

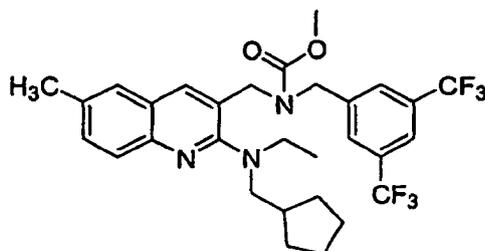
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7,86-7,84 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 4H), 7,39-7,25 (m, 1H), 4,64-4,36 (m, 4H); 3,88 (s, 3H); 3,25 (d, J = 7,2 Hz, 2H); 3,14 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62-2,44 (m, 1H), 1,86-1,69 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

30

m/z (ES-EM) 554 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 46****Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-6-metil-quinolin-3-ilmetil]-carbámico**

35



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento experimental como se menciona en el Ejemplo 35, excepto que usó p-tolil acetamida en la etapa (i) en lugar de acetanilida para producirlo en forma de un líquido viscoso (0,02 g), rendimiento: 18 %, de pureza 99,59 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, 22:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 220 nM, T<sub>r</sub> 8,212 min).

40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,77-7,72 (m, 4H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,44 -7,42 (m, 2H), 4,67 -4,58 (s a, 2H), 4,49 -4,37 (s a, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,18 -3,11 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,13 - 2,09 (m, 1H), 1,54 -1,40 (m, 8H), 1,04 (t, J = 6,9 Hz, 3H)  
*m/z* (CI-EM): 581 (M<sup>+</sup>, 100 %)

5

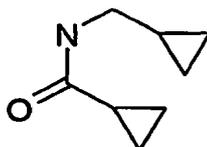
**Ejemplo 47**

**Síntesis de éster metílico del ácido [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-carbámico**

10

**Etapa (i): Síntesis de bis-ciclopropilmetil-amina**

**(i) a. Síntesis de ciclopropilmetil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico:**



15

Se añadió ácido ciclopropil carboxílico (1,0 g, 11,63 mmol) a un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 ml, junto con DCM (25 ml). Esta mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones EDCI (4,15 g, 13,95 mmol) a la mezcla con agitación en una atmósfera de nitrógeno y la temperatura se mantuvo durante 0,5 h. Después de este tiempo, se añadió hidroxibenzotriazol (1,88 g, 13,95 mmol) a 0 °C, mezcla que se agitó durante 10 min, después se añadió trietilamina (1,7 g, 11,63 mmol), y se continuó agitando la mezcla a la misma temperatura durante otras 0,5 h. Después, se añadió ciclopropilmetilamina (0,825 g, 11,63 mmol) y la reacción se dejó que alcanzara TA y se continuó agitando durante toda una noche. Después, el disolvente se retiró al vacío, y el residuo en bruto se purificó pasando a través de una columna sobre gel de sílice 60-120, que eluyó con diclorometano, para proporcionar el compuesto del título (1,6 g), rendimiento: 87 %.

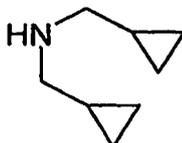
20

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): d 5,75 (s a, NH, D<sub>2</sub>O intercambiable), 3,17-3,16 (m, 2H), 1,00-0,80 (m, 4H), 0,77-0,67 (m, 2H), 0,56-0,43 (m, 2H), 0,24-0,16 (m, 2H)  
*m/z* (CI-EM): 139 (M<sup>+</sup>, 100 %)

30

**(i) b. Síntesis de bis-ciclopropilmetil-amina**



35

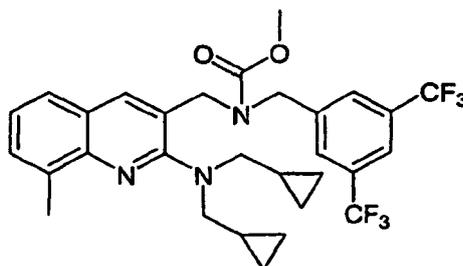
A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,3 g, 9,35 mmol) en 10 ml de éter seco, se le añadió una solución de *N*-ciclopentenoil-etilamina (1,7 g, 13,3 mmol) en éter seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Esta reacción se agitó a TA durante 8 h y después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de sulfato sódico, se filtró y el precipitado se lavó con éter dietílico. El filtrado se concentró para proporcionar la amina del título (0,8 g), rendimiento: 69 %.

40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): d 5,75 (s a, NH, D<sub>2</sub>O intercambiable), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,50-2,4 (m, 2H), 0,56-0,43 (m, 4H), 0,24-0,21 (m, 3H), 0,21-0,13 (m, 3H)  
*m/z* (ES-EM): 139 (M<sup>+</sup>+14, 100 %)

**Etapa (ii): Síntesis de éster metílico del ácido [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-carbámico**

45



El compuesto del título se sintetizó usando el mismo procedimiento como en el Ejemplo 35, excepto que usó *o*-tolil

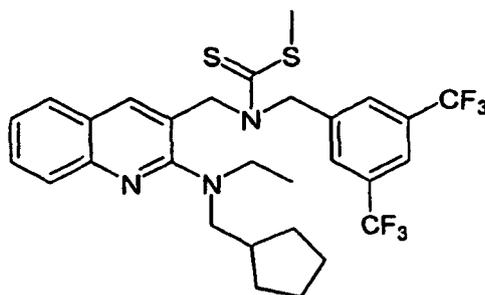
acetanilida en la etapa (i) en lugar de acetanilida and bis-ciclopropilmetil amina en la etapa (iii), que produjo el producto deseado en forma de un líquido viscoso de color amarillo claro (0,05 g), rendimiento: 40 %, de pureza 98,8 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 217 nM, T<sub>r</sub> 12,719 min).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,7 (s, 1H), 7,68-7,44 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 2H), 4,78-4,65 (m, 2H), 4,47-4,4 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,16-3,14 (d, J=7 Hz, 2H), 2,7 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,01-0,9 (m, 1H), 0,38-0,34 (m, 4H), 0,07-0,05 (m, 4H);

m/z (CI-EM): 579 (M<sup>+</sup>, 100 %)

### Ejemplo 48

#### Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil) [2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-ditiocarbámico



A una suspensión de hidruro sódico (0,023 g, 0,98 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C, en un matraz de fondo redondo de 25 ml, se le añadió {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina (0,25 g, 0,44 mmol), obtenida en la etapa (iv) del Ejemplo 35. Esta mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a la misma temperatura, se añadió gota a gota disulfuro de carbono (0,112 g, 0,98 mmol), seguido de la adición de yoduro de metilo (0,208 g, 1,47 mmol). La reacción se dejó que alcanzara TA y se continuo la agitación durante 0,5 h. Después, se añadió agua a la reacción, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,250 g), rendimiento: 87 %, de pureza 98,59 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 217 nM, T<sub>r</sub> 12,221 min).

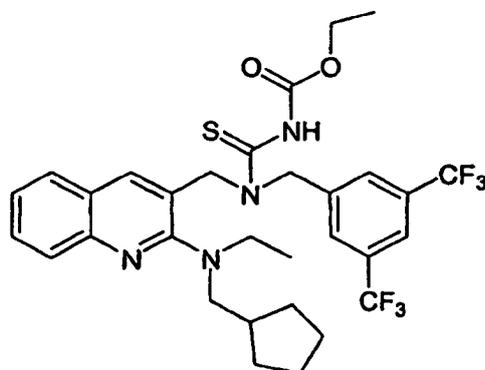
IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 2953, 1378, 1278;

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,88-7,86 (m, 1H), 7,77-7,59 (m, 6H), 7,39-7,36 (s, 2H), 5,37 (s a, 2H), 5,07 (s a, 2H), 3,2-3,12 (m, 4H), 2,77-2,76 (m, 3H), 2,15-2,07 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 1,55-1,40 (m, 7H), 1,07 (t, J = 6,9 Hz, 3H);

m/z (ES-EM): 645 (M<sup>+</sup>+ 1, 100 %)

### Ejemplo 49

#### Síntesis de 3-etoxicarbonil-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[2-(ciclopentil metil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-tiourea



Se añadieron {3-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina (0,5 g, 0,982 mmol), obtenido en la etapa (iv) del Ejemplo 35 y isotiocianato de etoxicarbonilo (0,141 g, 1,08 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml y se añadió cloroformo a esta mezcla. La reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,4 g), rendimiento: 65 %, de pureza 93,7 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 215 nM, T<sub>r</sub> 9,337 min). IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 3418, 2921, 1137

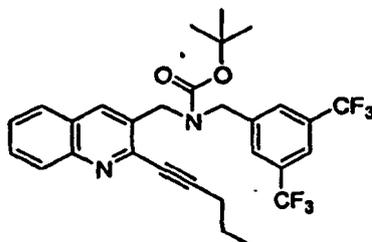
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 10,10 (s a, 1H), 7,92-7,9 (m, 1H), 7,75-7,67 (m, 6H), 7,51-7,28 (m, 1H), 5,14 (s a, 2H), 4,89 (s a, 2H), 4,31 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,22 (s a, 4H), 2,04 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 1,53 (m, 4H), 1,48-1,34 (m, 3H), 1,25

(m, 4H), 1,00 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).  
 $m/z$  (ES-EM) 641 ( $M^+ + 1$ , 100 %)

### Ejemplo comparativo 50

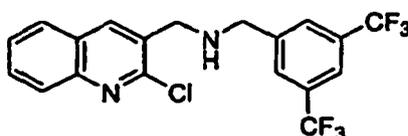
5

#### Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-pent-1-inil-quinolin-3-ilmetil)-amino]-acético



10

#### Etapa (i): Síntesis de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-amina



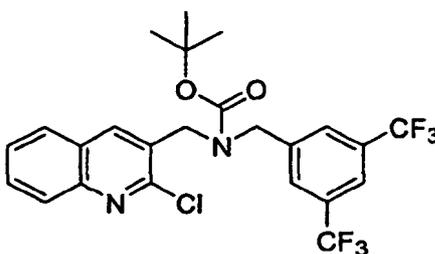
15 Se añadieron 3,5-bis-(trifluorometilbencilamina) (6,31 g, 26 mmol) y ácido acético (1,5 °ml, 36,4 °mmol) a 2-cloro-3-quinolina carboxaldehído (5,01 g, 26 mmol) que se disolvió en THF anhidro (100 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,71 g, 26 mmol) a la solución y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Posteriormente, la mezcla se diluyó con éter, y se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó sobre carbonato potásico y se concentró por evaporación rotatoria. La muestra resultante se secó al vacío y se purificó (sistema de cromatografía Biotage Horizon HPFC, SiO<sub>2</sub>, 70:30 hexanos: acetato de etilo) para dar un sólido de color blanquecino (9,5 g), rendimiento: 87 %, de 97,7 % de pureza (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2): CH<sub>3</sub>CN], 264 nm, T<sub>r</sub> 12,2 min).

Pf 74 °C;

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): d 8,23 (s, 1H), 7,79-8,02 (m, 3H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,54-7,59 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,02 (s, 2H).

#### Etapa (ii): Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-acético

30

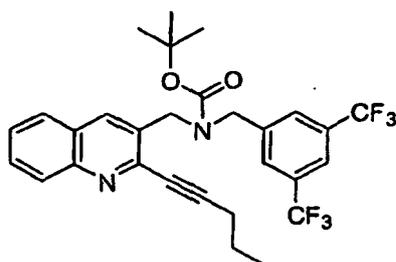


35 Se disolvió (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-amina (972 mg, 2,3 °mmol), obtenida en la etapa (i) en THF (10 ml) y después se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (587 mg, 2,53 mmol) y trietilamina (0,32 ml, 2,3 °mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche y después se concentró en el evaporador rotatorio para retirar el THF. La muestra en bruto se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre carbonato potásico, se concentró por evaporación rotatoria y se secó durante toda una noche al vacío (1,1 g, 90 %) para producir éster *terc*-butílico del ácido [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-acético, un sólido de color blanquecino, de 98,4 % de pureza (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 20:80 (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2): CH<sub>3</sub>CN], 264 nm, T<sub>r</sub> 20,9 min), pf 84 °C.

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): d 8,02 (d ap,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,56-7,80 (m a, 6H), 4,64 (s a, 4H), 1,48 (s, 9H).

#### Etapa (iii): Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-pent-1-inil-quinolin-3-ilmetil)-amino]-acético

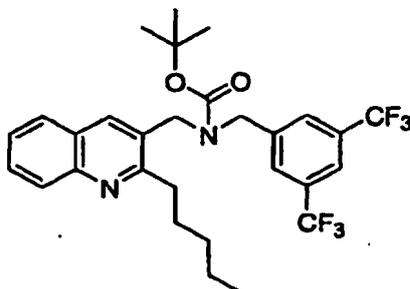
45



Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-cloro-quinolin-3-ilmetil)-amino]-acético (530 mg, 1  $\mu$ mmol), obtenido en la etapa (ii) en DMF anhidra (5  $\mu$ ml) y THF anhidro (2  $\mu$ ml) seguido de la adición de  
 5 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (36,7 mg, 0,05 mmol), trietilamina (0,57 ml, 4,15 mmol), yoduro de cobre (11 mg, 0,05 mmol) y 1-pentina (0,12 ml, 1,2  $\mu$ mmol) a la solución de THF. El recipiente de reacción se envolvió en papel de aluminio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. Posteriormente, esta muestra se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite™. El Celite™ se lavó con acetato de etilo, y el filtrado se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria.  
 10 La muestra resultante se secó durante toda una noche al vacío y el residuo en bruto se purificó (sistema de cromatografía Biotage Horizon HPFC, SiO<sub>2</sub>, 80:20 hexanos: acetato de etilo) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (458 mg), rendimiento: 83 %, con el 91,3 % de pureza (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01M, pH 3,2): CH<sub>3</sub>CN], 264 nm, T<sub>r</sub> 28,6 min).  
 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): d 8,00-8,08 (m, 1H), 7,67-7,76 (m a, 4H), 7,51-7,56 (m, 1H), 4,54-4,86 (m a, 4 H, rotámeros), 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,56-1,61 (m, 2 H), 1,50 (s, 9H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

#### Ejemplo comparativo 51

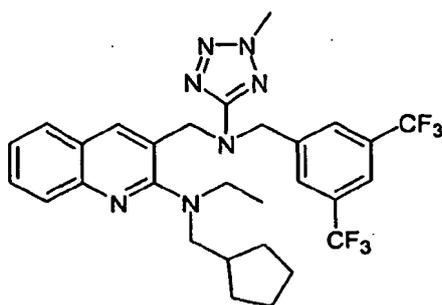
20 **Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-pentil-quinolin-3-ilmetil)-amino]-acético**



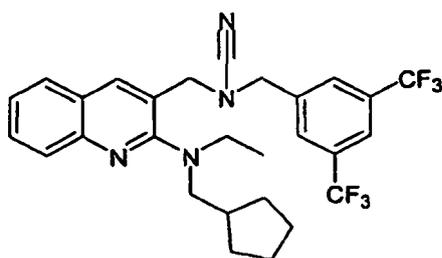
25 El compuesto obtenido en el Ejemplo 16, se disolvió éster *terc*-butílico del ácido [(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-pent-1-inil-quinolin-3-ilmetil)-amino]-acético (163 mg, 0,3  $\mu$ mmol) en etanol (3  $\mu$ ml) y se añadió paladio [10 % sobre polvo de carbono (50 mg)]. La mezcla resultante se agitó en H<sub>2</sub> (usando un globo) durante 3 h. La muestra se diluyó en etanol y se filtró a través de Celite™. El Celite™ se lavó con etanol, el filtrado se concentró por evaporación rotatoria y la muestra resultante se secó durante toda una noche al vacío y el producto en bruto se purificó (sistema de cromatografía Biotage Horizon HPFC, SiO<sub>2</sub>, 80:20 hexanos: acetato de etilo) para dar el producto del título en  
 30 forma de un aceite incoloro (75 mg), rendimiento: 45 %, de 96,3 % de pureza (HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01M, pH 3,2): CH<sub>3</sub>CN], 264 nm, T<sub>r</sub> 49,0 min).  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): d 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64-7,78 (m a, 6H), 7,47-7,52 (m, 1H), 4,59 (s a, 4H), 2,88 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,29-1,45 (m a, 4 H), 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

#### 35 Ejemplo 52

**Síntesis de (3-{[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina**



**Etapa (i):** Síntesis de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-4-il]-cianamida



5

A una solución de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina (0,372 g, 0,73 mmol), obtenida en la etapa (iv) del Ejemplo 35, en MeOH (10 ml), en una atmósfera de N<sub>2</sub>, se le añadió bicarbonato sódico (0,122 g, 1,46 mmol), seguido de la adición de bromuro de cianógeno (0,138 g, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Después, el disolvente se retiró al vacío para dar el residuo en bruto que se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y se concentró al vacío para proporcionar (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentil-metil-etil-amino)-quinolina-4-il]-ciana-

10

mide (0,4 g), rendimiento: 99 %.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3424, 2952, 2214, 1280;

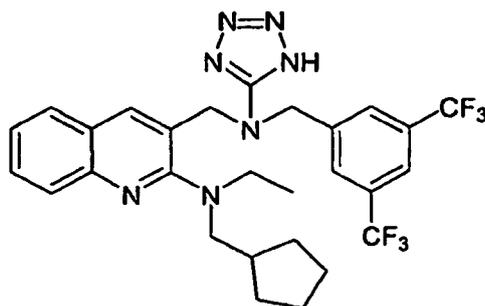
15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8,11 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 3H), 7,79-7,69 (m, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,21 -3,16 (m, 4H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 6H), 1,11-1,02 (m, 5H);

*m/z* (ES-EM): 535 (M<sup>+</sup>+1, 100 %)

20

**Etapa (ii):** Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentil-metil-etil-amina



25

Se añadieron (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-4-il]-cianamida (0,368 g, 0,689 mmol), azida sódica (0,049 g, 0,758 mmol) y bromuro de zinc (0,155 g, 0,689 mmol) a un matraz de fondo redondo en una atmósfera de N<sub>2</sub>. A esta mezcla de reacción, se le añadió agua (8 °ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h con agitación vigorosa. Posteriormente, La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió una mezcla de HCl (3 N, 0,92 ml) y acetato de etilo. La agitación vigorosa se continuó hasta que no se separó ningún sólido y la capa acuosa había alcanzado un pH de 1. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. Una solución de hidróxido sódico (0,25 N, 6,25 ml) se añadió al residuo y se agitó durante 30 minutos hasta que el residuo se disolvió y se formó una suspensión de hidróxido de zinc. La suspensión se filtró y se lavó con NaOH (1 N), y el filtrado se acidificó con HCl 3 N gota a gota para proporcionar (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina en forma de un sólido de color amarillo (0,140 g), rendimiento: 35 %.

30

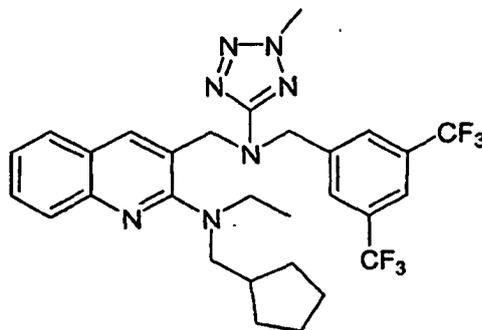
35

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3442,2923, 1631, 1280;

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8,62 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 -7,73 (m, 3H), 7,73-7,64 (m, 2H), 7,51-7,43 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 2,16 (s, 1H) 1,56-1,06 (m, 11H);

*m/z* (ES-EM): 578 (M<sup>+</sup>+1, 100 %)

**Etapa (iii):** Síntesis de (3-[[3,5-bis trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolina-2-il)-ciclopentametil-etil amina



5

A una suspensión de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina (0,133 g, 0,230 mmol en agua (4 ml) se le añadió hidróxido sódico (0,009 g, 0,230 mmol) y esta mezcla se agitó durante 15 min a TA, seguido de la adición de diclorometano (4 ml). A esta mezcla de reacción se le añadió sulfato de dimetilo (0,030 g, 0,241 mmol), seguido de la adición de bromuro de tetrabutilamonio (0,003 g, 0,011 mmol). Esta mezcla se agitó durante 24 h. La capa orgánica se separó de la capa acuosa, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el residuo en bruto. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla 100-200 usando acetato de etilo al 8 % y éter de petróleo para proporcionar (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolina-2-il)-ciclopentil-metil-etil amina (0,030 g),

10

rendimiento: 22 %.

Pf 97 °C;

Pureza 96,97 % (HPLC: Inertsil ODS 3V, 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 216 nM, T<sub>r</sub> 10,668 min);

IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 3385, 2954, 1581;

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1 H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,24 -3,15 (m, 4H), 2,16-2,12 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 4H), 1,40-1,04 (m, 3H)

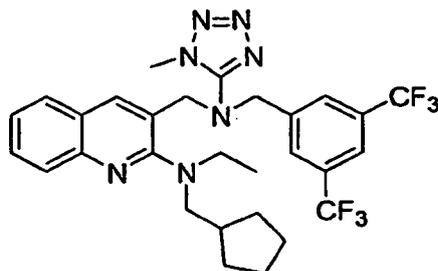
20

*m/z* (ES-EM): 592 (M<sup>+</sup>+1, 100 %)

### Ejemplo 53

25

**Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



30

El regioisómero del Ejemplo 52, (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etil amina se separó de la misma mezcla de reacción después de la purificación del producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla 100-200 y que eluyó con acetato de etilo al 18 % en éter de petróleo (0,2 g), rendimiento: 7 %.

35

Pf 110 °C;

Pureza 99,21 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 216 nM, T<sub>r</sub> 7,809 min);

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): d 8,21 (s, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,80-7,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,73-7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 7H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 4,8 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,15-3,09 (m, 4H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,49-1,32 (m, 6H), 1,3-0,9 (m, 5H);

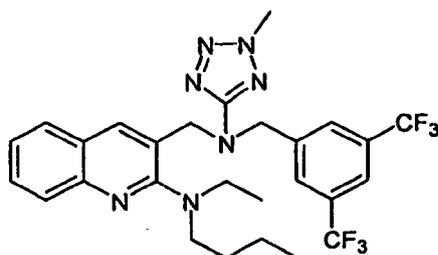
40

*m/z* (CI-EM): 591 (M<sup>+</sup>, 100 %)

### Ejemplo 54

45

**Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolina-2-il)-butil-etil amina**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 52, mediante el uso de (3-  
 5 {{{(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il)-butil-etil-amina en lugar de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-  
 bencilamino)-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina en la etapa (i) (0,04 g), rendimiento: 11 %, en forma de un  
 líquido incoloro espeso.

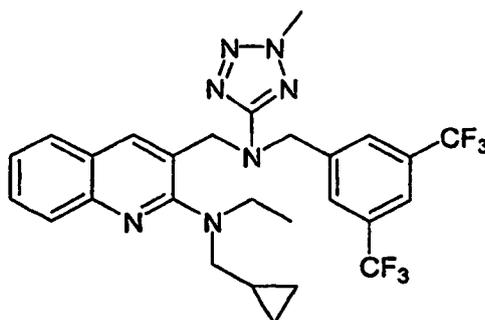
Pureza 97,51 % (HPLC: 20:80 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 35,82 min).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7,86-7,82 (m, 2H), 7,72 (s, 1H) 7,66 (s, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,37-7,27 (m, 1H), 4,80  
 10 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,26 -3,16 (m, 4H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,31-1,17 (m, 2H), 1,10 (t, J = 6,81 Hz, 3H),  
 0,86 (t, J = 7,27 Hz, 3H).

m/z (ES-EM): 566 (M<sup>+</sup>+1).

### Ejemplo 55

#### 15 Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-quinolina-2-il)-ciclopropilmetil-etil amina



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 52, mediante el uso de {3-  
 [(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il)-ciclopropilmetil-etil-amina en lugar de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-  
 bencilamino)-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina en la etapa (i) en forma de un líquido incoloro espeso  
 (0,045 g), rendimiento: 29,6 %.

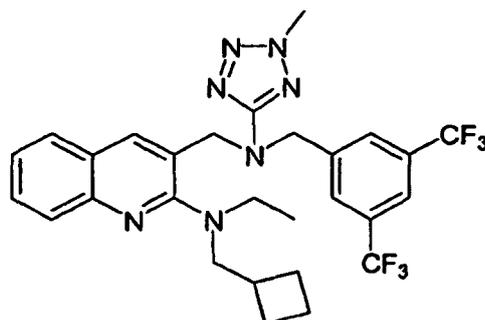
Pureza 98,35 % (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 43,92 min).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7,87 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s, 1H) 7,67 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,36-7,27 (m,  
 1H), 4,84 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,89 (c, J = 7,27 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 6,58 Hz, 2H), 1,10 (t, J = 7,27 Hz,  
 3H), 0,97-0,93 (m, 1H), 0,42-0,36 (m, 2H), 0,13-0,07 (m, 2H);

m/z (ES-EM): 564 (M<sup>+</sup>+1).

### 30 Ejemplo 56

#### Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-aminol-metil]-quinolina-2-il)-ciclobutilmetil-etil amina



35

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 52, mediante el uso de usando {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il}-ciclobutilmetil-etil-amina en lugar de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina en la etapa (i) en forma de un líquido incoloro espeso (0,064 g), rendimiento: 27,3 %.

5 Pureza 99,53 % (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 78,12 min).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7,87-7,79 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,36-7,27 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,28 (d, J = 6,58 Hz, 2H), 3,15 (c, J = 7,27 Hz, 2H), 2,59-2,49 (m, 1H), 1,92-1,69 (m, 4H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,27 Hz, 3H);

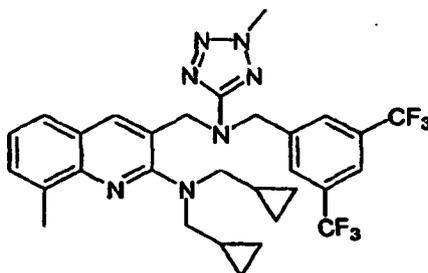
m/z (ES-EM) 578 (M<sup>+</sup>+1).

10

### Ejemplo 57

**Síntesis de (3'-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina**

15



El compuesto del título se preparó en forma de un aceite siguiendo el mismo procedimiento sintético como en el Ejemplo 52, excepto que usó {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina en la etapa (i) en lugar de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina (0,07 g), rendimiento: 52 %.

20

Pureza: 95,53 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 217 nM, T<sub>r</sub> 9,538 min).

IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 3079, 2925, 1582;

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,82 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,23-7,2 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,01-1,00 (m, 2H), 0,99-0,83 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 3H), 0,08-0,07 (m, 3H).

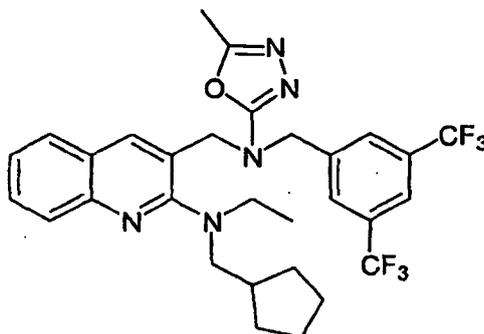
m/z (ES-EM): 604 (M<sup>+</sup>+1, 100 %).

30

### Ejemplo 58

30

**Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



35

Se añadió (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina (0,30 g, 0,519 mmol), obtenido en la etapa (ii) del Ejemplo 52 a piridina seca (5 ml) y la solución se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de cloruro de acetilo (0,143 g, 1,8 mmol). Esta mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h, tiempo después del cual, se dejó que alcanzara TA, se diluyó con agua y después se basificó con hidróxido sódico. Se retiró piridina como un azeotropo y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentil-metil-etil-amina (0,110 g), rendimiento: 36 %, de 96,91 % de pureza. Pf 126-127 °C; IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3445, 2962, 1638;

40

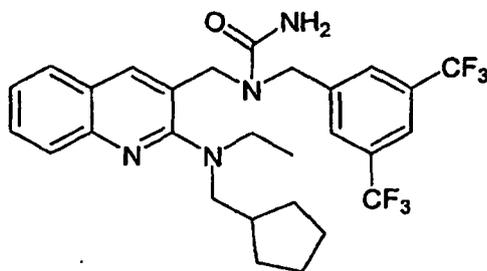
45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 3H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,24-3,08 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,45 (s a, 4H), 1,42 (s a, 1H), 1,01-0,97 (m, 3H);

$m/z$  (CI-EM): 592 ( $M^+ + 1$ , 100 %)

### Ejemplo 59

#### 5 Síntesis de 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolina-3-ilmetil]-urea



Se añadió (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-4-il]-cianamida (0,10 g, 0,19 mmol), obtenida en la etapa (i) del Ejemplo 52 a un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno, se añadió peróxido de hidrógeno (325 microlitros), seguido de la adición de hidróxido potásico (0,147 g, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 h y después se dejó enfriar a TA. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo después con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título (0,1 g), rendimiento:

15 37 %, de 91,00 % de pureza.

Pf: 92-94 °C;

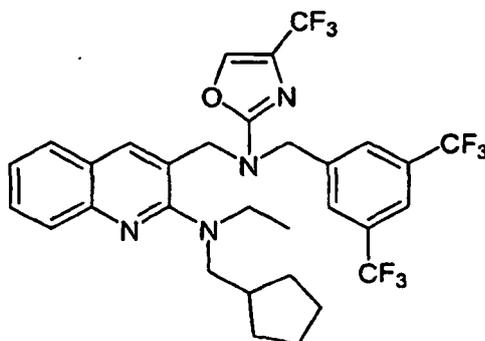
IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3356, 2927, 1658 1602;

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7,88 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,40 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,21-3,14 (m, 4H), 2,16-2,00 (m, 1H), 1,59-1,22 (m, 8H), 1,07 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H);

20  $m/z$  (CI-EM): 553 ( $M^+ + 1$ , 100 %)

### Ejemplo 60

#### 25 Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-trifluoromethy-oxazol-2-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina



30 Se añadieron 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolina-3-ilmetil]-urea (0,1 g, 0,181 mmol), Ejemplo 59 y 3-bromo-1,1,1-trifluoro propano-2-ona (0,032 g, 0,181 mmol) a un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 50 ml, seguido de la adición de *tert*-butanol (10 ml). Esta mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h, después se concentró al vacío. Después, se añadió agua a esta mezcla, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera. El disolvente orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,03 g), rendimiento: 27 %, de 93,7 % de pureza.

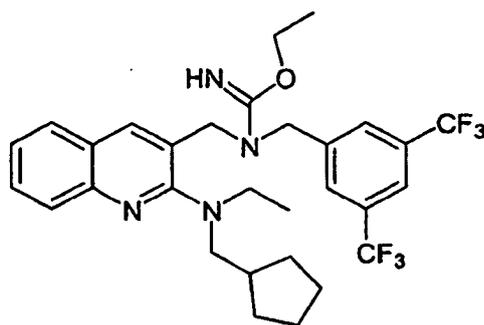
35 IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 2928, 2857;

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7,86 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,67 (s, 2H), 7,36 (t,  $J = 8$  Hz, 3H), 4,8 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 4H), 1,39-1,25 (m, 4H), 1,07 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H);

40  $m/z$  (CI-EM): 645 ( $M^+ + 1$ , 100 %)

### Ejemplo 61

#### 45 Síntesis de 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-(2-ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-il metil]-2-etil isourea



Se añadieron 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolina-3-ilmetil]-urea (0,1 g, 0,181 mmol), Ejemplo 59 y tetrafluoroborato de trietoxi (0,034 g, 0,181 mmol) a un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml en una atmósfera de argón, tiempo después del cual se añadieron 4 ml de DCE a la mezcla. Esta mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h, después de lo cual, la suspensión se filtró, y el precipitado resultante se lavó con DCE (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,1 g), rendimiento: 95,2 %, de 96,42 % de pureza.

Pf 158-160 °C;

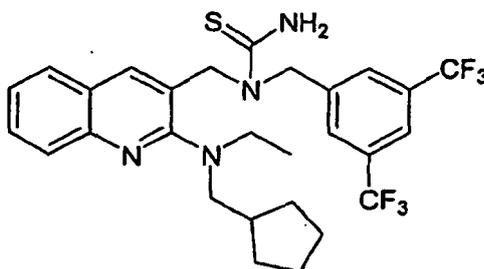
IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 1279, 1003;

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9,23 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,95-7,87 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 4,87 (s a, 2H), 4,71-4,68 (s a, 2H), 4,6-4,46 (s a, 2H), 4,35-4,32 (s a, 2H), 3,12-3,16 (s a, 4H), 2,01-1,90 (s, 1H), 1,43 (s a, 4H), 1,33-1,29 (m, 3H), 1,01 (s, 3H);

$m/z$  (ES-EM): 581 ( $\text{M}^+$ , 100 %)

### Ejemplo 62

#### Síntesis de 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-(2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-il metil]-tiourea



Se añadieron 3-etoxicarbonil-1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-tiourea (0,3 g, 0,468 mmol), obtenida en el Ejemplo 49 e hidróxido sódico 2 N (20 ml) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h, se neutralizó con ácido clorhídrico 6 N y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,2 g), rendimiento: 75,2 %, de 97,5 % de pureza.

Pf: 98 °C;

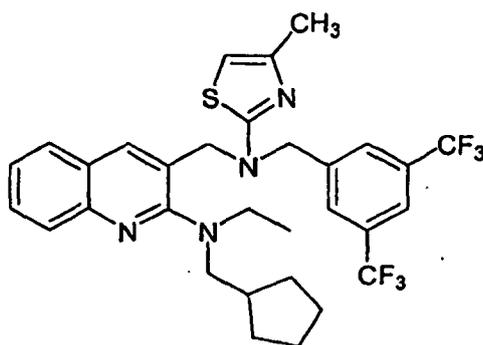
IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3287, 2926, 1179;

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,90 (m, 4H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 6,35 (s a, 2H), 5,4 (s a, 2H), 4,71 (s a, 2H), 3,21-3,16 (m, 4H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 8H), 1,07 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H)

$m/z$  (ES-EM): 569 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100 %)

### Ejemplo 63

#### Síntesis de (3-([3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-metil-tiazol-2-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina



5 Se añadieron 1-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-1-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-il metil]-tiourea (0,1 g, 0,176 mmol), obtenida en el Ejemplo 62 y cloroacetona (0,048 g, 0,528 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml y después se añadió *tert*-butanol. La reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h, tiempo después del cual la mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,04 g), rendimiento: 40 %, de 93,3 % de pureza.

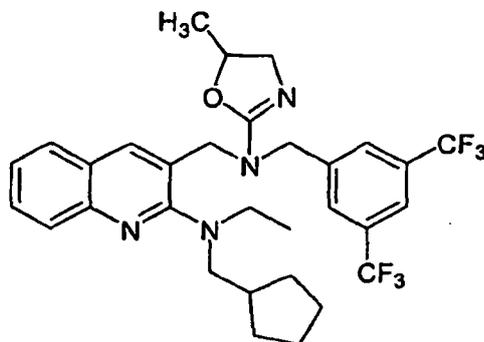
IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2952, 1278, 1135;

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7,86 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,35-7,26 (m, 1H), 6,14-6,13 (m, 1H), 4,46-4,74 (m, 4H), 3,22 (d,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,16 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,54-1,41 (m, 8H), 1,07 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H);

$m/z$  (ES-EM): 607 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100 %)

#### 15 Ejemplo 64

**Síntesis de ciclopentilmetil-(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-etil-amina**



20

25 Se añadieron (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-4-il]-cianamida (0,10 g, 0,184 mmol), obtenida en la etapa (i) del Ejemplo 52, 1-amino-2-propanol (0,018 g, 0,257 mmol) y acetato de cadmio (0,02 g) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. Esta mezcla de reacción se calentó a 100 °C 0,5 h, se enfrió a TA y se añadió una solución saturada de cloruro sódico. La solución acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,9 g), rendimiento: 83 %, de 97,7 % de pureza.

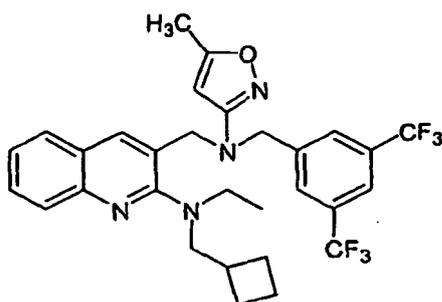
IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 1654, 1278;

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7,87 (m, 2H), 7,71(s, 1H), 7,66-7,59(m, 3H), 7,58-7,37 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 1H), 4,68-4,34 (m, 4H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,24-3,1 (m, 4H), 2,16-2,1 (m, 1H), 1,57-1,4 (m, 7H), 1,39-1,26 (m, 4H), 1,04 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H)

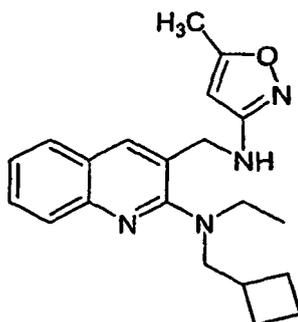
$m/z$  (CI-EM) 592 ( $\text{M}^+$ , 100 %)

#### 35 Ejemplo 65

**Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclobutilmetil-etil-amina**



**Etapa (i):** Síntesis de ciclobutilmetil-etil-3-[(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-metil]-quinolin-2-il -amina



5

Se añadió 5-metil-isoxazol-3-ilamina (0,098 g, 1 °mmol) a una solución de 2-(ciclobutilmetil-etil-amino)-quinolina-3-carbaldehído (0,268 g, 1 °mmol) en metanol anhidro (5 ml) y ácido acético (0,15 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió lentamente cianoborohidruro sódico (0,19 g, 3 °mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda una noche. Posteriormente, el disolvente se evaporó al vacío y se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml) al residuo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, que eluyó con metanol al 1-5 % en diclorometano, para proporcionar el compuesto del título (0,150 g), rendimiento: 43 %.

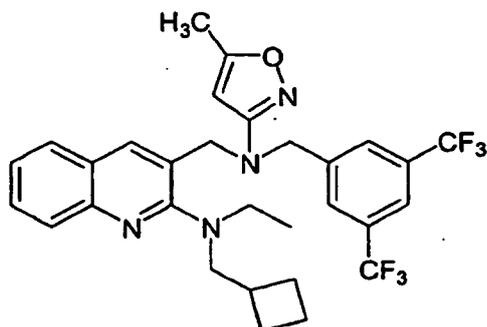
10

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,63 Hz, 1H), 7,71-7,54 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,39 (d, J = 7,27 Hz, 2H), 3,27 (c, J = 7,04 Hz, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,09-1,61 (m, 6H), 1,16 (t, J = 7,04 Hz, 3H).

15

20

**Etapa (ii):** Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclobutilmetil-etil-amina



25

se añadió metóxido sódico (0,108 g, 2,0 °mmol) a una solución de tetrahidrofurano anhidro (6 ml) de ciclobutilmetil-etil-3-[(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-metil]-quinolin-2-il)-amina (0,14 g, 0,4 °mmol), con agitación, a temperatura ambiente. Después de agitarse esta mezcla durante 15 minutos, se añadió lentamente bromuro de 3,5-bis-trifluorometilbencilo (0,08 ml, 0,4 °mmol) y se continuó agitando durante toda una noche. Se añadieron acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y eluyó con 10-70 % hexano en acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (0,045 g), rendimiento: 20 %.

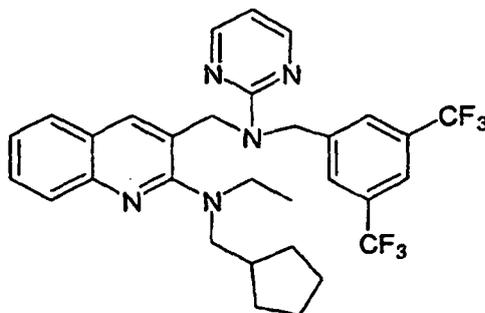
30

Pureza 96,79 % (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 23,37 min).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 7,88-7,83 (m, 2H), 7,52-7,68 (m, 3H), 7,64-7,55 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,27 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 3,15 (c, J = 7,04 Hz, 2H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,31 (s, 3H),

1,81-1,62 (m, 6H), 1,08 (t,  $J = 7,04$  Hz, 3H).  
 $m/z$  (ES-EM): 577 ( $M^+ + 1$ ).

### Ejemplo 66

5 **Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-pirimidin-2-il-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



10 Se añadieron {3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina (0,96 g, 1,88 mmol), obtenida en la etapa (iv) del Ejemplo 35, 2-bromopirimidina (0,1 g, 0,26 mmol) y carbonato potásico (0,26 g, 1,88 mmol) a un tubo con DMSO (1 ml) y calentó en microondas a 150 °C durante 2 h. El residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (60-120 malla), eluyendo con acetato 5 % de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título (0,035 g), rendimiento: 30 %, de 97,53 % de pureza.

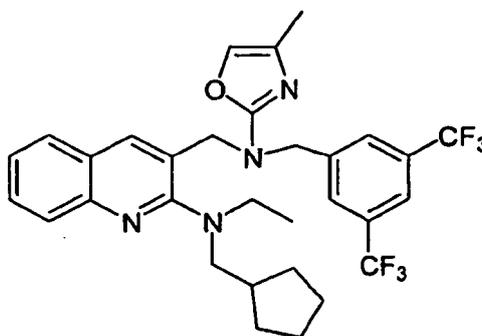
15 IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ), 2929, 2857, 1586;

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 8,43-8,38 (m, 2H), 7,85 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,27-3,17 (m, 4H), 2,95-2,88 (m, 1H), 1,43-1,4 (m, 3H), 1,29-1,25 (m, 4H), 1,1-1,06 (m, 4H);

20  $m/z$  (CI-EM): 587 ( $M^+$ , 100 %)

### Ejemplo 67

25 **Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-metil-oxazol-2-il)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



30 Se añadieron (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-4-il]-cianamida (0,1 g, 0,184 mmol), obtenida en la etapa (i) del Ejemplo 52 e hidróxido sódico 2 N (0,08 g, 0,22 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml con dioxano (10 ml) y se añadió gota a gota hidroxiacetona (0,013 g, 0,18 mmol) a TA. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 a 4 h, tiempo después del cual la reacción se enfrió a TA y se añadió agua. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,03 g), rendimiento: 27 %, de 97,4 % de pureza.

35 IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2928, 1627, 1596;

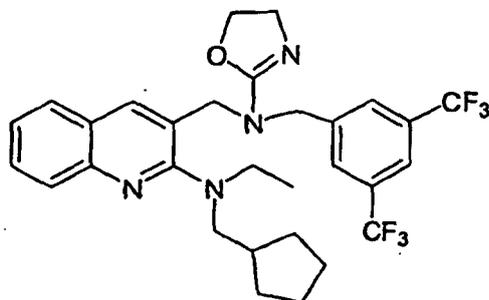
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): d 7,86-7,82 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,02 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,21-3,19 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,41-1,38 (m, 3H), 1,07-1,03 (m, 5H), 0,89-0,83 (m, 3H);

40  $m/z$  (CI-EM): 590 ( $M^+$ , 100 %)

**Ejemplo 68**

**Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**

5



Se añadieron (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-4-il]-cianamida (0,5 g, 0,936 mmol), obtenida en la etapa (i) del Ejemplo 52, 2-amino-etanol (1,2 ml, 1,3 mmol) y acetato de cadmio (0,02 g) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. Esta mezcla de reacción se calentó a 100 °C 0,5 h, tiempo después del cual la reacción se enfrió a TA y se añadió una solución saturada de cloruro sódico a la mezcla. La solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, y el disolvente se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,1 g), rendimiento: 18 %, de 97,5 % de pureza.

10

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,87-7,83 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,50-4,45 (m, 4H), 3,98-3,93 (m, 2H), 3,19-3,09 (m, 4H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 8H), 1,11-0,92 (m, 3H)

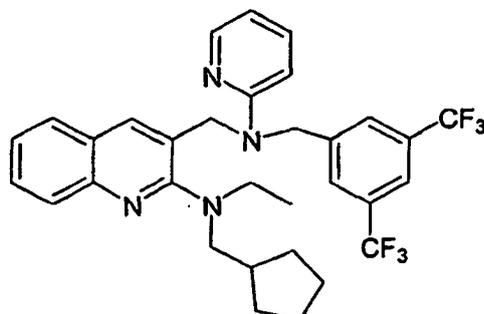
15

*m/z* (CI-EM): 578 (M<sup>+</sup>, 100 %)

**Ejemplo 69**

20

**Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-piridin-2-il-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



El compuesto del título de una pureza del 97,45 % se sintetizó siguiendo el mismo procedimiento experimental del Ejemplo 65, excepto que usó 2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-carbaldehído en lugar de 2-(ciclobutilmetil-etil-amino)-quinolina-3-carbaldehído y que usó 2-amino piridina en lugar de 5-metil-isoxazol-3-ilamina, en la etapa (i) (0,10 g), rendimiento: 31 %.

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8,24 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,87-7,73 (m, 4H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 6,43-6,4 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,7 (s, 2H), 3,27-3,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,2-3,1 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,6-1,4 (m, 8H), 1,71 (m, 3H).

30

*m/z* (CI-EM): 586 (M<sup>+</sup>, 100 %)

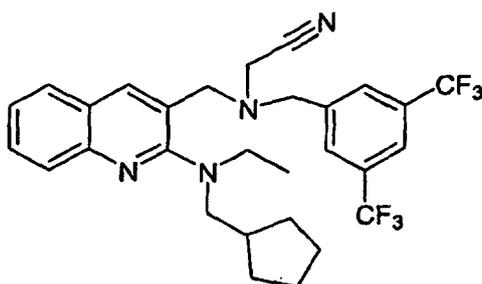
**Ejemplo 70**

35

**Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amino]-metil]-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**

**Etapa (i):** Síntesis de (3-[[[3,5-bis trifluoro metil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-amino]-acetónitrilo

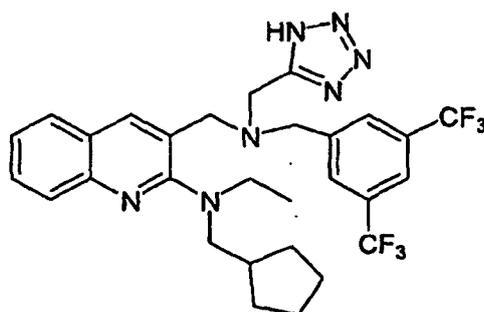
40



En una atmósfera de N<sub>2</sub>, se añadió carbonato potásico (0,4 g, 2,94 mmol) a una solución de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina (0,5 g, 0,98 mmol), obtenida en la etapa (iv) del Ejemplo 35, en MeOH (10 ml), seguido de la adición de cloroacetonitrilo (0,64 g, 0,98 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. Posteriormente, el disolvente se retiró al vacío para dar el residuo en bruto que se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,25 g), rendimiento: 47 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,86-7,82 (m, 4H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,62-7,6 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,34-3,28 (m, 4H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,66-1,45 (s a, 8H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H)  
m/z (ES-EM): 549 (M<sup>+</sup>+1, 100 %), 510 (M<sup>+</sup>-40, 40 %)

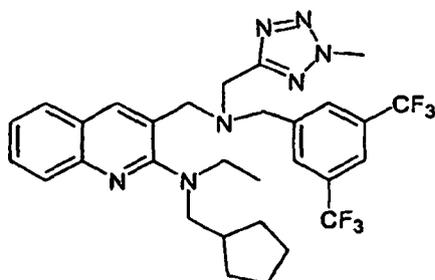
**Etapa (ii):** Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina



Se añadieron (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilnietil-etil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-amino]-acetronitrilo (0,26 g, 0,474 mmol), obtenido en el Ejemplo 19, azida sódica (0,154 g, 2,37 mmol) y cloruro de amonio (0,126 g, 2,37 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml con DMF seca (10 ml). Esta reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera. Después, el disolvente se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,25 g), rendimiento: 92 %.

m/z (ES-EM): 592 (M<sup>+</sup>+1, 100 %)

**Etapa (iii):** Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina



A una suspensión de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-amino]-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina (0,25 g, 0,423 mmol) en agua (4 °ml) se le añadió hidróxido sódico (0,033 g, 0,846 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 15 min a TA y después se añadió DCM (4 °ml). Después, se añadió sulfato de dimetilo (0,058 g, 0,465 mmol) a esta mezcla, seguido de bromuro de tetrabutilamonio (0,006 g, 0,021 mmol) y se continuo agitando la mezcla resultante durante 15 min. Después, la capa orgánica se separó de la capa acuosa, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla 100-200 usando acetato de etilo al 4 % en éter de petróleo, para dar el compuesto

del título (0,08 g), rendimiento: 31,3 %.

Pureza 98,38 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 216 nM, T<sub>r</sub> 11,207 min).

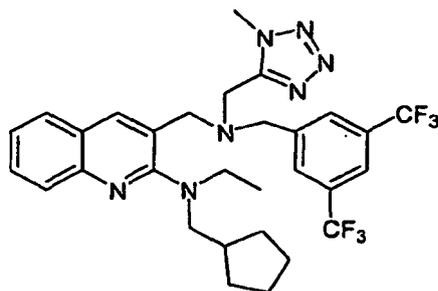
IR (puro, cm<sup>-1</sup>): 3382, 1278, 1134;

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8,36 (s, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,63-1,51 (s a, 4H), 1,51-1,42 (s a, 2H), 1,29-1,27 (s a, 2H), 1,1 (t, J = 7,0 Hz, 3H);

m/z (ES-EM): 605 (M<sup>+</sup>, 100 %).

### 10 Ejemplo 71

**Síntesis de (3-((3,5-bis-trifluorometil)-bencil)-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



15 El regioisómero del Ejemplo 70, (3-((3,5-bis-trifluorometil)-bencil)-(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-amino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina se separó de la misma mezcla de reacción después de la purificación del residuo en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice, malla de 100-200 usando acetato de etilo al 15 % en éter de petróleo (0,03 g), rendimiento: 17 %.

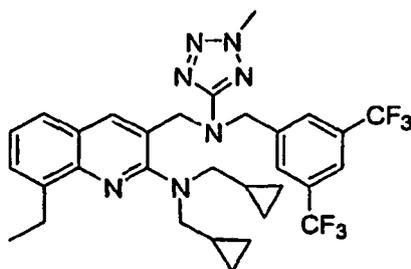
20 Pureza 96,69 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 216 nM, T<sub>r</sub> 8,715 min);

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8,13 (s, 1H), 7,85-7,79 (m, 4H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,25-3,22 (m, 4H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,62-1,42 (s a, 8H), 1,1 (t, J = 6,9 Hz, 3H);

m/z (ES-EM): 605 (M<sup>+</sup>, 100 %)

### 25 Ejemplo 72

**Síntesis de (3-((3,5-bis-trifluorometil)-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-8-etil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina**



30 El compuesto del título se sintetizó siguiendo los mismos procedimientos sintéticos desvelados en el Ejemplo 52, excepto que usó (3-((3,5-bis-trifluorometil)-bencilamino)-metil)-8-etil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina en la etapa (i) en lugar de (3-((3,5-bis-trifluorometil)-bencilamino)-metil)-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina, para proporcionar este compuesto en forma de un aceite (0,60 g), rendimiento: 54 %.

35 Pureza 94,23 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN]; 220 nM, T<sub>r</sub> 10,391 min).

IR (puro, cm<sup>-1</sup>): 2928, 1582, 1279, 1138;

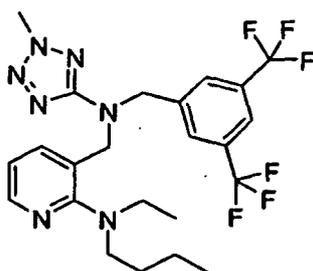
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,84 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 3H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 6H), 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,02-0,95 (m, 2H), 0,38 - 0,04 (m, 4H);

m/z (CI-EM): 616 (M<sup>+</sup>-1, 100 %).

### Ejemplo 73

**Síntesis de (3-((3,5-bis-trifluorometil)-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-piridin-2-il)-butil-etil amina**

45



El compuesto del título se preparó en forma de un líquido espeso incoloro siguiendo el procedimiento experimental del Ejemplo 52, excepto que usó {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-piridin-2-il}-butil-etil-amina en lugar de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina en la etapa (i).

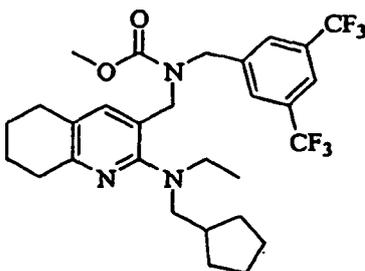
Pureza 95,67 % (HPLC: 30:70 [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,01 M, pH 3,2):CH<sub>3</sub>CN], T<sub>r</sub> 38,37 min).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,25 (d, J = 3,17 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 4,69 (s, 2H); 4,59 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,15-3,03 (m, 4H), 1,39-1,32 (m, 2H), 1,25-1,14 (m, 2H); 1,01 (t, J = 7,04 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,27 Hz, 3H);

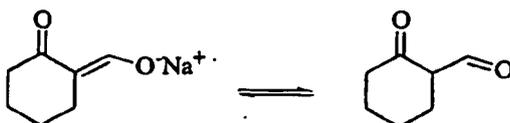
EM *m/z* (IEN) 516 (M<sup>+</sup> + 1, 100 %).

#### Ejemplo 74

**Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-3-ilmetil]-carbámico**



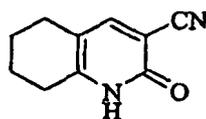
**Etapa (i): Síntesis de sal sódica de 2-formil ciclohexanona**



Se añadió sodio (2,8 g) en 300 ml de éter seco en un matraz de fondo redondo de 1 l y la suspensión se enfrió a 0 °C usando un baño de acetona en hielo seco. A esta suspensión enfriada se le añadió una mezcla de formiato de etilo (0,21 mol) y ciclohexanona (0,204 mol) en éter seco (100 ml). La temperatura de la mezcla de reacción se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se continuó agitando durante toda una noche. La suspensión en bruto se filtró, y el precipitado se secó al vacío durante 2 h para producir metanolato de (2-oxo-ciclohexilideno)sódico (16,0 g), rendimiento: 82 %.

*m/z* (ES-EM): 126 (M<sup>+</sup>+1, 100 %), 125 (M<sup>+</sup>-1,30 %), 97 (M<sup>+</sup>-CHO, 50 %).

**Etapa (ii): Síntesis de 2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo**

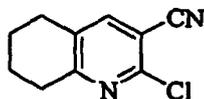


A una solución de sal sódica de 2-formilciclohexanona (16,0 g, 10,8 mmol) en tolueno (300 ml) se le añadió cianoacetamida (22,00 g, 0,237 mol), y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió una solución 2 M de acetato de piperidina en diclorometano (25 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con ácido acético. La suspensión resultante se filtró y el precipitado se lavó con tolueno. El filtrado se concentró para dar un residuo pegajoso, que se trató con éter dietílico seguido de acetato de etilo, para proporcionar 2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-quinolina-3-carbonitrilo en forma de un sólido fino (6,00 g), rendimiento: 31,8 %.

$m/z$  (CI-EM): 175 ( $M^+ + 1$ , 100 %)  
 IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2227 (CN), 1664 (CO).

**Etapa (iii):** 2-Cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo

5



A 2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolina-3-carbonitrilo (6,0 g, 34,4  $\mu\text{mol}$ ) se le añadió oxicloruro de fósforo (20 ml), esta mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se sometió a reflujo durante 12 h. Se retiró por destilación el exceso de oxicloruro de fósforo y el residuo se vertió en agua enfriada con hielo. La solución acuosa se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico y el precipitado que se formó se retiró por filtración. El precipitado se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 2 % y éter de petróleo para proporcionar 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo (5,00 g), rendimiento: 75 %.

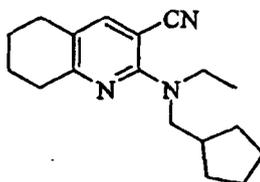
10

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,67 (s, 1H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 1,99-1,94 (m, 4H);

15

$m/z$  (EI-EM): 193 ( $M^+ + 1$ , 100 %)

**Etapa (iv):** Síntesis de 2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo



20

Se añadió dioxano seco (15 ml) a una mezcla de 2-cloro-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo (3,0 g, 15,62 mmol), carbonato potásico (8,6 g, 62,5  $\mu\text{mol}$ ), CuI (5 % mol, 0,064 g) y trans-1,2-ciclohexanodiamina (5 %mol, 0,089 g) en una atmósfera de argón. Una solución de *N*-ciclopentil-etilamina (2,3 g, 18,75 mmol) en dioxano se añadió a la mezcla de reacción en agitación, que después, se sometió a reflujo durante 24 h. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100-200 malla), eluyó con acetato de etilo al 2 % y éter de petróleo, para proporcionar 2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-3-carbonitrilo (0,3 g), rendimiento: 10 %.

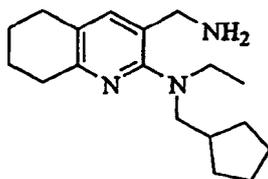
25

RMN  $^1\text{H}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7,39 (s, 1H), 3,69 (c, 2H), 3,58 (d, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,9-1,4 (m, 8H), 1,32-1,15 (m, 7H).

30

$m/z$  (ES-EM): 284 ( $M^+ + 1$ , 100 %)

**Etapa (v):** Síntesis de (3-aminometil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina



35

A una suspensión de LAH (0,600 g, 16 mmol) en THF (15 ml), se le añadió una solución de 2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-3-carbonitrilo (0,300 g, 1,06 mmol) en THF seco. Esta mezcla de reacción se sometió a reflujo suavemente durante 14 h. Después, el LAH sin reaccionar se inactivó con una solución saturada de sulfato sódico, y el residuo se retiró por filtración y se lavó con éter dietílico. Los lavados se recogieron, se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó para proporcionar (3-aminometil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina (0,2 g), rendimiento: 65 %.

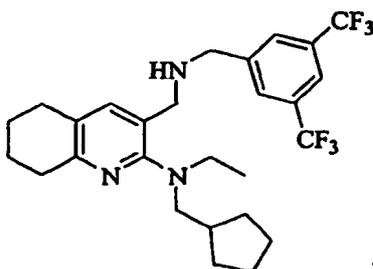
40

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz):  $\delta$  7,22 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,09-3,03 (m, 4H), 2,78 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 2,68 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 4H), 1,60-1,44 (m, 6H), 1,18-1,14 (m, 2H), 1,05 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

45

$m/z$  (ES-EM): 288 ( $M^+ + 1$ , 100 %), 271 ( $M^+ - 17$ )

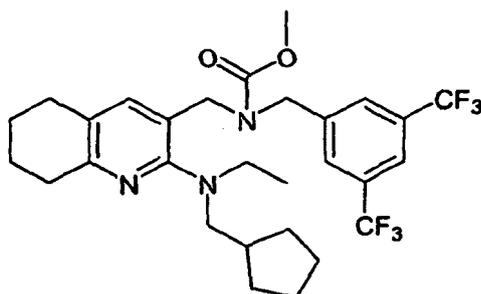
**Etapa (vi):** Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina



5 A una solución de 3,5-bis-trifluorometil benzaldehído (0,185 g, 0,76 mmol) en MeOH (3 °ml) se le añadió (3-aminometil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina (0,2 g, 0,69 mmol), seguido de la adición de ácido acético (0,08 ml, 1,39 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, tiempo después del cual se añadió cianoborohidruro sódico (0,172 g, 2,78 mmol) y se continuó la agitación durante otras 8 h. Después, el disolvente se evaporó al vacío y se añadió agua, seguido de la extracción del producto con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bisulfito sódico, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó para dar la {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-il}-ciclopentilmetil-etilamina (0,250 g), rendimiento: 70 %.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): d 7,76 (s a, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,54 (s a, 4H), 2,97-2,93 (m, 4H), 2,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,55-1,38 (m, 6H), 1,24-1,22 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H);  
 15 *m/z* (ES EM): 514 (M<sup>+</sup>+1)

**Etapa (vii):** Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilmetil]-carbámico

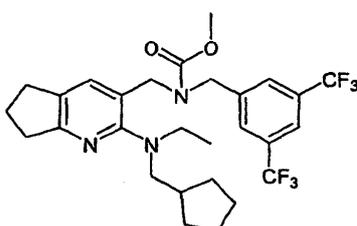


20 A una suspensión de carbonato potásico (0,269 g, 1,949 mmol) en THF seco (5 °ml) se le añadió una solución de THF (10 ml) de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina (0,25 g, 0,3 °mmol), que después se agitó durante 1 h. Después, se añadió cloroformiato de metilo (0,137 g, 1,46 mmol) y se continuó agitando a TA durante 8 h. Después, el disolvente se evaporó, se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó para proporcionar un residuo. Este residuo en bruto se purificó sobre gel de sílice (100-200 malla) y eluyó con acetato de etilo al 2 % y éter de petróleo para proporcionar éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilmetil]-carbámico en forma de un compuesto pastoso, de color verde claro (0,05 g), rendimiento: 15 %.

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): d 7,76 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 4H), 3,93-3,83 (s, 3H), 2,97-2,93 (m, 4H), 2,77 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 4H), 1,55-1,38 (m, 6H), 1,24-1,22 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H);  
 35 *m/z* (ES-EM): 572 (M<sup>+</sup>+1, 100 %).

### 35 Ejemplo 75

**Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-3-ilmetil]-carbámico**



40

El compuesto del título de pureza del 96 % se preparó siguiendo el mismo procedimiento experimental como el que se proporciona en el Ejemplo 74, excepto que usó ciclopentanona en lugar de ciclohexanona en la etapa (i) (0,03 g), rendimiento: 13 %.

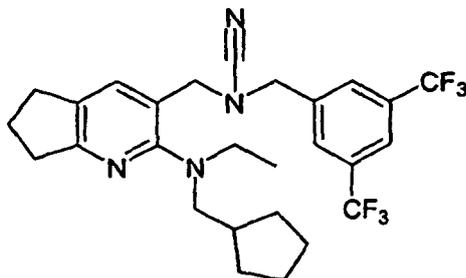
5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,64 -7,56 (m, 2H), 7,17 (s a, 1H), 4,59-4,45 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 2,98-2,81 (m, 8H), 2,16-1,92 (m, 3H), 1,57-1,25 (m, 8H), 0,95 (t, J = 6,9 Hz, 3H)  
 m/z (ES-EM): 558 (M<sup>+</sup>+1, 100 %)

### Ejemplo 76

10 **Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



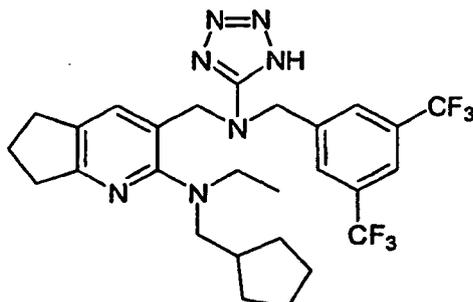
15 **Etapa (i): Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-6,7-tetrahidro-5H-[1]piridina-3-ilmetil]-cianamida**



20 Una solución de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-6,7-dihidro-5H-[1]-piridina-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina (1,20 g, 2,4 mmol), preparado como {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina en la etapa (vi) del Ejemplo 2, se preparó en DMF (10 ml), se añadió carbonato potásico (0,995 g, 7,21 mmol), seguido de la adición de bromuro de cianógeno (0,303 g, 2,88 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche, tiempo después del cual se añadió hielo picado, y la capa acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,20 g), rendimiento: 95 %.

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,01 (s, 1H), 7,84 -7,77 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,88-3,83 (m, 2H), 3,10-3,03 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 4H), 2,16-2,11 (m, 3H), 1,59-1,43 (m, 6H), 1,27-1,24 (m, 2H), 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 3H);  
 30 m/z (ES-EM): 525 (M<sup>+</sup>+1, 100 %)

**Etapa (ii): Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-6,7-dihidro-5H-[1]piridina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



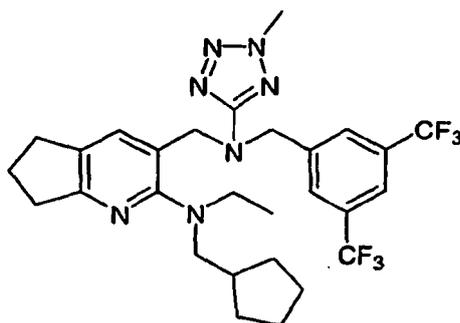
35 Se añadieron (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-6,7-tetrahidro-5H-[1]piridina-3-ilmetil]-

cianamida (0,8 g, 1,526 mmol), obtenida en la etapa (i), azida sódica (0,496 g, 7,633 mmol) y cloruro de amonio (0,408 g, 7,633 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml, junto con DMF seca (10 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, después de lo cual se enfrió a TA y se añadió agua enfriada con hielo (15 ml). Esta solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y el disolvente se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,800 g), rendimiento: 92,4 %

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8,01 (s, 1H), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,15-4,1 (m, 4H), 3,35 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,06 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 6H), 1,29-1,27 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H);

*m/z* (CI-EM) 567 (M<sup>+</sup>, 100 %)

**Etapa (iii):** Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6,7-dihidro-5*H*-[1]piridina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina



A una suspensión acuosa de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6,7-dihidro-5*H*-[1]piridin-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina (0,800 g, 1,446 mmol) obtenida en la etapa (ii), en 8 °ml de agua, se le añadió hidróxido sódico (0,115 g, 2,890 mmol) y esta mezcla se agitó durante 15 min a TA, seguido de la adición de DCM (8 °ml). Después se añadió sulfato de dimetilo (0,200 g, 1,591 mmol), seguido de la adición de bromuro de tetrabutilamonio (0,023 g, 0,072 mmol). Esta mezcla se agitó durante 0,5 h, después de lo cual la capa orgánica se separó de la capa acuosa, la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,500 g), rendimiento: 61 %.

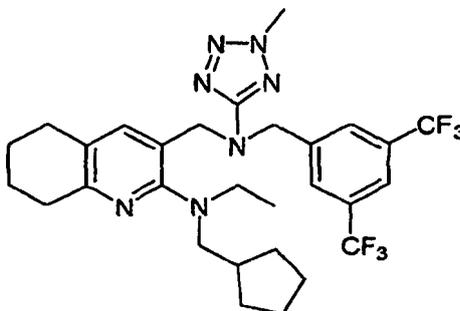
Pureza: 96,34 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 210 nM, T<sub>r</sub> 8,728 min).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,02 -2,96 (m, 4H), 2,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 6H), 1,26-1,22 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H);

*m/z* (CI-EM) 581 (M<sup>+</sup>, 100 %)

### Ejemplo 77

**Síntesis de (3-[[3,5-bis trifluorometil-bencil)-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento como el proporcionado en el Ejemplo 76, excepto que usó (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencilamino]-metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-il)-ciclopentilmetil-etilamina en lugar de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencilamino]-metil]-6,7-dihidro-5*H*-[1]piridina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina en la etapa (i) (0,04 g), rendimiento: 35 %.

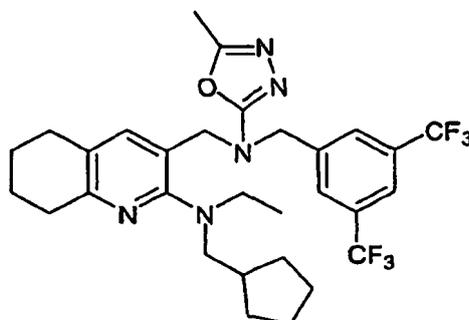
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,74 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,00-2,95 (m, 4H), 2,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 6H), 1,24-1,22 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H);

*m/z* (ES-EM) 596 (M<sup>+</sup>+1, 100 %);

IR (cm<sup>-1</sup>) 3385, 2954, 1581.

### Ejemplo 78

- 5 **Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino]-metil]-5,6,7,8-tetrahidroquinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina**



- 10 Se añadió (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina-2-il)-ciclopentilmetil-etil-amina (0,2 g, 0,344 mmol) a piridina seca (5 °ml), la solución se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de acetilo (0,094 g, 1,2 °mmol) y después, la reacción se sometió a reflujo durante 3 h. Posteriormente, la reacción se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua y después se basificó con hidróxido sódico. La piridina se retiró como un azeótropo y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,110 g), rendimiento: 40 %.

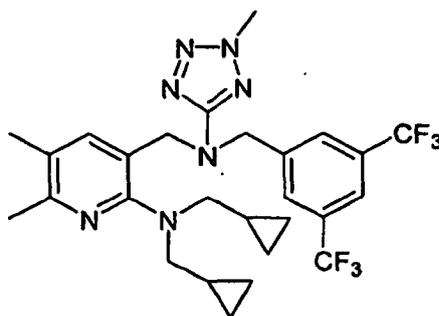
Pureza 94,8 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 210 nM, T<sub>r</sub> 8,214 min).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,73 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 4H), 2,77 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,01-1,8 (m, 1H), 1,84 -1,77 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 8H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

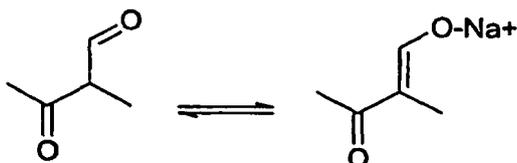
- 20 *m/z* (CI-EM) 595 (M<sup>+</sup>, 1000 %);  
IR (puro, cm<sup>-1</sup>) 2931, 1279, 1139.

### Ejemplo de referencia 79

- 25 **Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5,6-dimetil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina**



- 30 **Etapa (i): Síntesis de sal sódica de 3-formil-2-butanona**

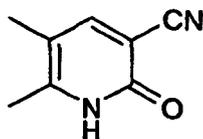


- 35 Se añadió sodio (5,80 g) a 300 ml de éter seco en un matraz de fondo redondo de 1 l y la suspensión se enfrió a 0 °C usando un baño de acetona en hielo seco. A esta suspensión enfriada se le añadió una mezcla de formiato de etilo (0,256 mol) y 2-butanona (0,232 mol) en éter seco (100 ml). Esta mezcla se dejó calentar a TA y se continuó agitando durante toda una noche. Después, la suspensión en bruto se filtró y el precipitado se secó al vacío durante 2 h para producir el compuesto del título (21,0 g), rendimiento: 79,2 %.

- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): d 9,11 (s, 1H), 2,50-2,19 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,98-0,91 (t, J = 14,0 Hz, 3H); *m/z* (CI-EM): 114 (M<sup>+</sup>, 100 %);

IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3384, 1584.

**Etapa (ii):** Síntesis de 2-oxo-1,2-dihidro-5,6-dimetil piridina-3-carbonitrilo



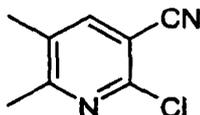
5

Se añadió ciano acetamida (3,78 g, 0,237 mol) a una solución de la sal sódica de 3-formil-2-butanona (5,00 g, 40,9  $\mu\text{mol}$ ) en agua (100 ml), y esta reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, se añadió una solución 2 M de acetato de piperidina en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 24 h. Esta mezcla se dejó enfriar y se acidificó con ácido acético. La suspensión se filtró y el precipitado se lavó con tolueno. El filtrado se recogió y se concentró para proporcionar un residuo pegajoso, que se lavó con éter dietílico seguido de acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (2,00 g), rendimiento: 33 %, en forma de un sólido de color pardo claro.

Pf: 103  $^{\circ}\text{C}$

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ , 200 MHz):  $\delta$  12,44 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,98 (s, 3H)  $m/z$  (CI-EM): 148 ( $\text{M}^+$ , 100 %)

**Etapa (iii):** Síntesis de 2-Cloro-5,6-dimetil piridin-3-carbonitrilo



20

Se añadió oxicloruro de fósforo (15 ml) a 2-oxo-1,2-dihidro-5,6-dimetil piridina-3-carbonitrilo (2,00 g, 13,5  $\mu\text{mol}$ ) en un matraz de fondo redondo de 50 ml de dos bocas, y esta mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se sometió a reflujo durante 12 h. Posteriormente, se retiró por destilación el exceso de oxicloruro de fósforo y el residuo se vertió en agua enfriada con hielo. La solución acuosa se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico y el precipitado que se formó, se retiró por filtración para proporcionar el compuesto del título (1,50 g), rendimiento: 66,7 %. pf: 110  $^{\circ}\text{C}$

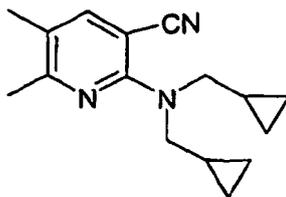
25 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ , 200 MHz):  $\delta$  7,94 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H);

$m/z$  (CI-EM) 167 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100 %);

IR (Puro,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 2231

30

**Etapa (iv):** Síntesis de 2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-5,6-dimetil piridina-3-carbonitrilo

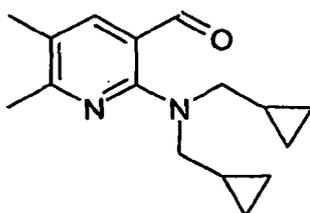


35 Se añadió DMF (5  $\mu\text{ml}$ ) a una mezcla de 2-cloro-5,6-dimetil piridin-3-carbonitrilo (1,50 g, 9,0  $\mu\text{mol}$ ), obtenido en la etapa (iii) y carbonato potásico (3,70 g, 26,8  $\mu\text{mol}$ ). Una solución de bis-ciclopropilmetil-amina (1,2 g, 9,6  $\mu\text{mol}$ ) en DMF se añadió lentamente a la mezcla de reacción en agitación, y después la reacción se calentó a reflujo durante 24 h. Después, la reacción se enfrió a TA y se vertió en hielo picado que después, se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,500 g), rendimiento: 22,7 %.

40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,40 (s, 1H), 3,62 (d,  $J = 6,7$  Hz, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,19-1,11 (m, 2H), 0,54-0,49 (m, 4H), 0,29-0,25 (m, 4H).

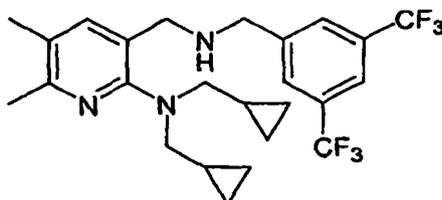
$m/z$  (CI-EM): 256 ( $\text{M}^+ + 1$ , 100 %)

45 **Etapa (v):** Síntesis de 2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-5,6-dimetil piridina-3-carbaldehído



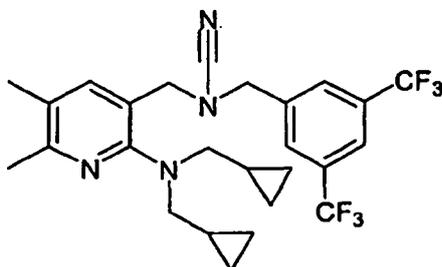
Se añadió 2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-5,6-dimetil piridina-3-carbonitrilo (0,5 g, 1,96 mmol), obtenido en la etapa (iv), a un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 ml con THF seco. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones una solución de DIBAL al 20 % (p/v) (1,8 g, 12,9 °mmol) en THF a esta mezcla. Esta mezcla se mantuvo a 0 °C y se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se dejó que alcanzara TA, Se añadió HCl 1 N (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,2 g), rendimiento: 40 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10,1 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,37 (d, J = 6,4 Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,07-1,05 (m, 2H), 0,49-0,44 (m, 4H), 0,16-0,07 (m, 4H); m/z (CI-EM): 259 (M<sup>+</sup>+1, 100 %); IR (Puro, cm<sup>-1</sup>): 3078, 2925, 1601.

**Etapa (vi):** Síntesis de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-5,6-dimetil-piridin-2-il}-bis-ciclopropilmetil-amina



A una solución de 2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-5,6-dimetil piridina-3-carbaldehído (0,2 g, 0,775 mmol), obtenido en la etapa (v), y 3,5-bis-trifluorometil bencil amina (0,18 g, 0,74 mmol) en MeOH (3 °ml), se le añadió ácido acético (0,093 ml, 1,5 °mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h y después se añadió cianoborohidruro sódico (0,096 g, 1,5 mmol). Esta mezcla se agitó durante otras 2 h, tiempo después del cual el disolvente se evaporó al vacío, se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,300 g), rendimiento: 81 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,99 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,30 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 0,73-0,67 (m, 1H), 0,48-0,43 (m, 4H), 0,07-0,01 (m, 4H); m/z (CI-EM), 486 (M<sup>+</sup>+1, 100 %); IR (Puro, cm<sup>-1</sup>): 2926, 2329.

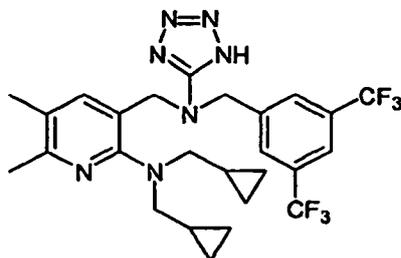
**Etapa (vii):** Síntesis de [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-5,6-dimetil-piridin-3-ilmetil]-[3,5-bis-trifluorometil-bencil-cianamida



A una solución de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-5,6-dimetil-piridin-2-il}-bis-ciclopropilmetil-amina (0,300 g, 0,600 mmol), obtenida en la etapa (vi), se le añadió bicarbonato sódico (0,15 g, 1,7 °mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>, seguido de la adición de bromuro de cianógeno (0,13 g, 1,2 °mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se concentró al vacío. Después, se añadió agua, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,297 g), rendimiento: 95 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 2,91 (d, J= 6,5 Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 0,91-0,74 (m, 6H), 0,35-0,31 (m, 4H) m/z (CI-EM): 511 (M<sup>+</sup>+1, 100 %)

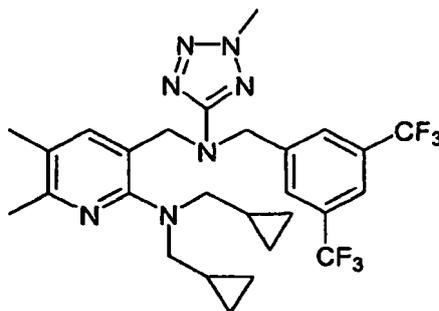
**Etapa (viii):** Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5,6-dimetil-piridin-2-il)-bis-

ciclopropilmetil-amina



- 5 Se añadieron [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-5,6-dimetil-piridin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-cianamida (0,297 g, 0,58 mmol), obtenida en la etapa (vii), azida sódica (0,18 g, 2,7 °mmol) y cloruro de amonio (0,15 g, 2,7 °mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. Junto con DMF seca (10 ml). La reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h, después se dejó enfriar a TA. después se añadió agua enfriada con hielo (10 ml) a la mezcla de reacción en DMF y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación (0,3 g), rendimiento: 93,7 %
- 10  $m/z$  (CI-EM) 557 ( $M^+$  + 1, 100 %)

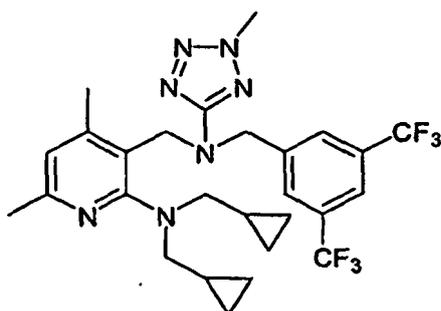
- 15 **Etapla (ix):**Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5,6-dimetil- piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



- 20 A una suspensión de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5,6-dimetil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,3 g, 0,54 mmol), obtenida en la etapa (viii), en agua (4 °ml) se le añadió hidróxido sódico (0,04 g, 1,0 °mmol) y esta mezcla se agitó durante 15 min a TA, seguido de la adición de DCM (4 °ml). Después, se añadió sulfato de dimetilo (0,13 g, 1,03 mmol) a esta mezcla, seguido de la adición de bromuro de tetrabutilamonio (0,008 g, 0,024 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 0,5 h, después de lo cual la capa orgánica se separó de la capa acuosa que se extrajo con DCM (3 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (0,200 g), rendimiento: 66,6 %.
- 25 Pureza 96,2 % (HPLC: Symmetry Shield RP8,  $[KH_2PO_4$  0,01 M:  $CH_3CN$ ], 210 nM,  $T_r$  8,823 min).  
 $RMN^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz): d 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,93 (d,  $J = 6,7$  Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 0,90 -0,80 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 4H), 0,01-0,00 (m, 4H)
- 30  $m/z$  (CI-EM) 567 ( $M^+$ -1, 100 %)  
 IR (Puro,  $cm^{-1}$ ) 2982, 1581

#### Ejemplo de referencia 80

- 35 **Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental proporcionado en el Ejemplo 79, excepto que usó pentano-2,4-diona en lugar de 2-butanona en la etapa (i) (0,2 g) rendimiento: 39,1 %.

5 Pureza 97 % (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M: CH<sub>3</sub>CN], 210 nM, T<sub>r</sub> 8,946 min).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 7,63 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,97 (d, J= 6,7 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 0,90 -0,83 (m, 2H), 0,36 -0,30 (m, 4H), 0,04-0,01 (m, 4H);

m/z (CI-EM) 567 (M<sup>+</sup>, 100 %)

IR (Puro, cm<sup>-1</sup>): 3079, 2856

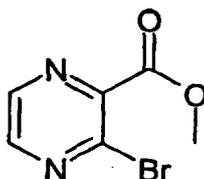
10

### Ejemplo de referencia 81

**Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[3-(ciclopentilmetil-etil-amino)-pirazin-2-ilmetil]-carbámico**

15

**Etapla (i):** Síntesis de éster metílico del ácido 3-bromo-pirazin-2-carboxílico



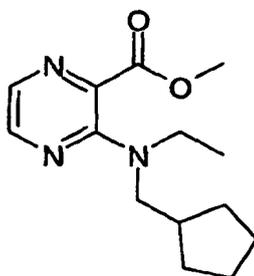
20 Se añadieron bromuro de cobre (1,36 g, 6,1 °mmol) y nitrito de *t*-butilo (0,78 g, 7,6 °mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml junto con acetonitrilo (2 °ml), y esta mezcla se calentó a 60 °C durante 5 min. Después de este tiempo, se añadió en porciones éster metílico del ácido 3-amino-pirazin-2-carboxílico(0,8 g, 5,09 mmol), con agitación, y se continuó agitando a la misma temperatura durante otros 10 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en 100 ml de HCL diluido (2 N) y después se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con HCl diluido, se secó sobre sulfato sódico, y después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,139 g), rendimiento: 12 %.

25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8,58 (m, 2H), 4,04 (s, 3H); m/z (CI-EM) 217 (M<sup>+</sup>);

IR (puro, cm<sup>-1</sup>): 3385, 2955, 1742

30 **Etapla (ii):** Síntesis de éster metílico del ácido 2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-pirazin-2-carboxílico



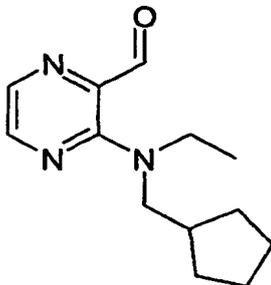
35 Se añadieron éster metílico del ácido 3-bromo-pirazin-2-carboxílico (0,893 g, 4,11 mmol), obtenido de una reacción de aumento de escala de la etapa (i), y carbonato potásico (1,7 g, 12,3 °mmol) a un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 ml. A este matraz, se le añadieron 10 ml de DMF, seguido de la adición gota a gota de una solución de DMF *N*-ciclopentilmetil etil amina (0,627 g, 4,93 mmol). Esta mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche, después de lo cual se dejó enfriar a TA, se vertió en hielo picado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (0,468 g), rendimiento: 43 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): d 8,11 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 4H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 3H), 1,19-1,15 (m, 3H), 0,88-0,83 (m, 5H) m/z (CI-EM): 264

40

( $M^+ + 1$ , 100 %);  
IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3749, 3421, 2951.

**Etapa (iii):** Síntesis de 3-(ciclopentilmetil-etil-amino)-pirazin-2-carbaldehído

5



Se añadió éster metílico del ácido 2-(ciclopentilmetil-etil-amino)-pirazin-2-carboxílico (0,468 g, 1,77 mmol), obtenido en la etapa (ii), a un matraz de fondo redondo de dos bocas de 50 ml, junto con DCM seco. La mezcla de reacción se enfrió a  $-70\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota DIBAL (solución al 20 % en tolueno, 0,252 g, 1,77 mmol) a la mezcla con agitación y se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 h. Esta mezcla se dejó calentar a TA, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,082 g), rendimiento: 20 %.

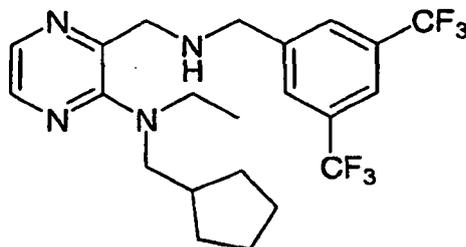
10

15

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  9,95 (s, 1H), 8,16 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 3,59-3,52 (m, 4H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 8H), 1,19-1,10 (m, 3H);  $m/z$  (CI-EM): 234 ( $M^+ + 1$ , 100 %); IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3384, 2952, 1692.

**Etapa (iv):** Síntesis de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-pirazin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina

20



Se añadieron 3-(ciclopentilmetil-etil-amino)-pirazin-2-carbaldehído (0,082 g, 0,351 mmol), obtenido en la etapa (iii), 3,5-bis-trifluorometilbencilamina (0,085 g, 0,351 mmol) y ácido acético (0,042 g, 0,70 mmol) a un matraz de fondo redondo de 25 ml. Se añadió metanol (4 ml) y esta mezcla se agitó a TA durante 15 min. Después se añadió en porciones cianoborohidruro sódico (0,066 g, 1,05 mmol) y se continuó agitando a TA durante otra 1 hora. El metanol se retiró al vacío, se añadió agua a la mezcla en bruto y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, después salmuera, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó para proporcionar la amina del título (0,163 g), rendimiento: 90 %.

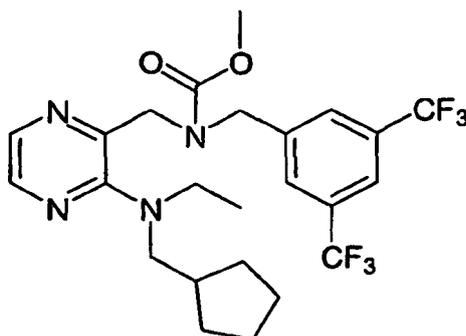
25

30

$m/z$  (CI-EM): 461 ( $M^+ + 1$ , 100 %);  
IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2868, 1278

**Etapa (v):** Síntesis de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[3-(ciclopentilmetil-etil-amino)-pirazin-2-ilmetil]-carbámico

35



Se añadieron {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-pirazin-2-il}-ciclopentilmetil-etil-amina (0,155 g, 0,33 mmol), obtenida en la etapa (iv) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,139 g, 1,0 °mmol) a un matraz de fondo redondo de dos bocas en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió THF seco (3 a 4 °ml) al matraz y esta mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,038 g, 0,404 mmol) a la mezcla y la reacción se dejó en agitación a TA durante toda una noche. El disolvente se retiró al vacío, se añadió agua y el producto, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,020 g), rendimiento: 12 % RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,07-8,06 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,64-4,49 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,13-3,09 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 6H), 1,30-1,18 (m, 5H); m/z (CI-EM): 518 (M<sup>+</sup>, 100 %); IR (puro, cm<sup>-1</sup>): 3313,2950, 1548.

## Ejemplo 82

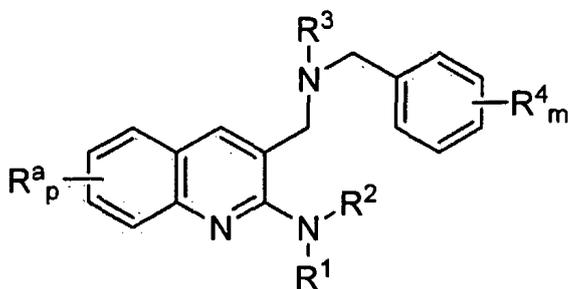
### Determinación de la actividad *in vitro*

Se desarrolló un ensayo *in vitro* basado en la fluorescencia para identificar inhibidores de CETP a partir de modificaciones en los protocolos esbozados en Bisgaier et al., J Lipid Res., 34(9): 1625-34 (1993) y Epps et al., Chem Phys Lipids., 77(1): 51-63 (1995). Las microemulsiones de aceptor y donador de lípidos se prepararon de acuerdo con Bisgaier et al., 1993, excepto en que el tampón se preparó con 0,67 ug/ml de HDL humana (Calbiochem). Las microemulsiones de donador contenían el análogo fluorescente de éster de colesterol BODIPY-CE (Molecular Probes), caracterizado por la excitación y emisión máxima a 503 nm y 518 nm, respectivamente. La transferencia de éster de colesterol mediada por CETP a las partículas del aceptor se controló durante un período de tiempo de 2 horas usando el conjunto de filtros FAM (excitación a 492 nm, emisión a 516 nm) en un lector de placa fluorescente MX3000P (Stratagene). La enzima recombinante de CETP (Cardiovascular Targets) se usó a 0,14 ng/μl, concentración final, para lograr la transferencia de lípidos. La inhibición de CETP mediante compuestos se comparó con los controles de DMSO y se representó en un gráfico como un porcentaje de la actividad control de CETP durante 2 horas. Las curvas de CI<sub>50</sub> para la inhibición de CETP se generaron a partir de los perfiles de actividad. Los compuestos activos también se ensayaron para la inhibición de CETP como anteriormente, pero en presencia de albúmina de suero humano al 3 %, fracción V (Calbiochem).

Usando este protocolo, los compuestos dados en los Ejemplos 35, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 53, 58, 59, 61, 63, 66, 68, 69, 70, 71, 73 y 75 demostraron que presentaban una actividad de CETP con una CI<sub>50</sub> de menor o igual a 5 μM; los compuestos dados en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 27, 32, 33, 52, 54, 55, 56, 57, 65, 67, 74, 77, 76 y 78 han demostrado una actividad de CETP con una CI<sub>50</sub> de menor o igual a 1 μM.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



(II);

o una sal, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica del mismo o cualquier combinación del mismo, donde:

10  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre: 1) un alquilo sustituido o sin sustituir o un cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; 2)  $\text{COR}^8$  o  $\text{CO}_2\text{R}^6$ ; o 3)  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$  o  $(\text{CH}_2)_n\text{R}^d\text{CO}_2\text{R}^e$ , donde n, en cada aparición, es 1 o 2;  $R^d$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre un alquilo, un cicloalquilo, un arilo, un heterociclilo o un heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo o heteroarilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre O, N, S,  $\text{NR}^{10}$ ,  $\text{SO}_2$  o CO; y  $R^e$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre un alquilo o un cicloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono o hidrógeno; o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto monocíclico o bicíclico sustituido o sin sustituir que comprende hasta 12 átomos de carbono, y que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos o heterogrupos además de N, seleccionado independientemente entre O, N, S,  $\text{NR}^{10}$ ,  $\text{SO}_2$  o CO;

20  $R^3$  se selecciona entre: 1) hidrógeno o ciano; 2) un alquilo sustituido o sin sustituir que tiene hasta 12 átomos de carbono; 3) un heterociclilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, de 5, 6 o 7 miembros, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos o heterogrupos seleccionados independientemente entre O, N, S,  $\text{NR}^{10}$ ,  $\text{SO}_2$  o CO; 4)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ ,  $\text{CSNR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{C}(\text{S})\text{SR}^8$ ,  $\text{CONR}^6\text{R}^7$  o  $\text{C}(\text{S})\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$ ; o 5) un tetrazolilo sustituido o sin sustituir donde cualquier sustituyente opcional se selecciona independientemente entre: a) un alquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o b)  $\text{CO}_2\text{R}^9$ , donde  $R^9$  es un alquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono;

25  $R^4$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) halógeno o ciano; o 2) un alquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; m es un número entero de 0 a 3, inclusive;

30  $R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) un arilo, cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo o heteroarilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre O, N, S,  $\text{NR}^{10}$ ,  $\text{SO}_2$  o CO;

35  $R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: 1) hidrógeno; o 2) un alquilo, un cicloalquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; 3) un arilo, aralquilo, heterociclilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo o heteroarilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre O, N, S,  $\text{NR}^{10}$ ,  $\text{SO}_2$  o CO;

40 o  $R^6$  y  $R^7$  forman juntos un resto cíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, y que opcionalmente comprende 1, 2 o 3 heteroátomos además del átomo de nitrógeno al que  $R^6$  y  $R^7$  están unidos, seleccionado independientemente entre O, N o  $\text{NR}^{10}$ ;

45  $R^8$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre un alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heteroarilo o heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre O, N, S,  $\text{NR}^{10}$ ,  $\text{SO}_2$  o CO;

$R^{10}$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) hidrógeno; o 2) un alquilo, un cicloalquilo, un haloalquilo, un arilo o un aralquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono;

50  $R^a$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) halógeno, hidroxilo o ciano; 2) un alquilo, un haloalquilo, un alcoxi, un haloalcoxi o un arilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 3)  $\text{CO}_2\text{R}^6$ ;

p es un número entero de 0 a 3, inclusive;

55 donde cuando  $R^3$  es un alquilo, un heterociclilo o heteroarilo de 5, 6, 7 miembros,  $R^3$  está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre 1) un alquilo o un haloalquilo o un grupo heteroarilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 2)  $\text{CO}_2\text{R}^9$ , donde  $R^9$  es

un alquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono, 3) un hidroxilo, un ciano, un alcoxi que tiene hasta 12 átomos de carbono;

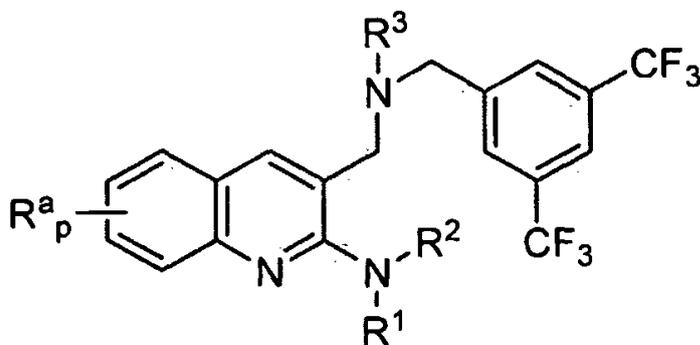
cuando  $R^1$  y  $R^2$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto monocíclico o bicíclico, el resto cíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre:

1) halógeno, ciano o hidroxilo; 2) un alquilo, un haloalquilo, un cicloalquilo, un alcoxi, un alquilo sustituido con cicloalquilo, un alcóxialquilo, un cicloalcoxi, un haloalcoxi, un arilo, un ariloxi, un aralquilo, un heteroarilo o un heteroariloxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heteroarilo o heteroariloxi comprende al menos un heteroátomo o heterogrupos seleccionado independientemente entre O, N, S o  $NR^{10}$ ; o 3)  $CO_2R^6$ ,  $COR^8$ ,  $SO_2R^8$ ,  $SO_2NR^6R^7$  o  $CONR^6R^7$ ;

cuando  $R^1$  y  $R^2$  no forman un resto monocíclico o bicíclico,  $R^1$  y  $R^2$  están opcional e independientemente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: 1) un alquilo, un cicloalquilo, un haloalquilo, un alcoxi, un arilo, un heteroarilo o un heterociclilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heteroarilo o heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupos seleccionado independientemente entre O, N, S,  $NR^{10}$ ,  $SO_2$  o  $>CO$ ; o 2) halógeno, ciano o hidroxilo;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  están opcional e independientemente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre: 1) haluro, hidroxilo, ciano o  $NR^6R^7$ ; o 2) un alquilo o un alcoxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono.

2. Un compuesto que tiene la fórmula:



(IIb);

o una sal, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente entre: 1) un alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, arilo, heterociclilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupos seleccionado independientemente entre O, N,  $NR^{10}$  o CO; 2)  $COR^8$  o 3)  $(CHR^x)_nR^5$ , donde n, en cada aparición, es 1, 2 o 3;  $R^x$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre un alquilo o un alcoxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono o hidrógeno;

o  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos un resto monocíclico o bicíclico sustituido o sin sustituir que comprende hasta 12 átomos de carbono, y que comprende opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos o heterogrupos además de N a los que están unidos, seleccionado independientemente entre O, N,  $NR^{10}$  o CO;

$R^3$  se selecciona entre un grupo sustituido o sin sustituir seleccionado entre tetrazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, piridilo, tiazolilo o isooxazolilo; donde cualquier sustituyente opcional en  $R^3$  se selecciona independientemente entre 1) un alquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 2)  $CO_2R^9$ , donde  $R^9$  es un alquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono,

$R^5$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) un alcoxi, un haloalcoxi o un cicloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; 2) un arilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupos seleccionado independientemente entre O, N,  $NR^{10}$  o CO; 3) hidroxilo,  $NR^6R^7$ ,  $COR^8$ ; o 4) un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir que comprende de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, y de 1 a 3 heteroátomos o heterogrupos, inclusive, seleccionado independientemente entre O, N,  $NR^{10}$  o CO;

$R^6$  y  $R^7$ , en cada aparición, se seleccionan independientemente entre: 1) hidrógeno; 2) un alquilo, un cicloalquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 3) un arilo, aralquilo o heterociclilo sustituido o sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupos seleccionado independientemente entre O, N,  $NR^{10}$  o CO;

o  $R^6$  y  $R^7$  forman juntos un resto cíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, y que opcionalmente comprende 1, 2 o 3 heteroátomos además del átomo de nitrógeno al que  $R^6$  y  $R^7$  están unidos, seleccionado independientemente entre O, N o  $NR^{10}$ ;

$R^8$ , en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) un alquilo, un cicloalquilo o un haloalquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 2) un arilo, heterociclilo o heteroarilo sustituido o

sin sustituir, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo o heteroarilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre O, N, NR<sup>10</sup> o CO;

R<sup>10</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) hidrógeno; o 2) un alquilo, un cicloalquilo, un haloalquilo, un arilo o un aralquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono;

cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no forman un resto monocíclico o bicíclico, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcional e independientemente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre: 1) un alquilo, un cicloalquilo, un haloalquilo, un alcoxi, un arilo o un heterociclilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono, donde cualquier heterociclilo comprende al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado independientemente entre O, N, NR<sup>10</sup> o CO; o 2) halógeno, ciano o hidroxilo;

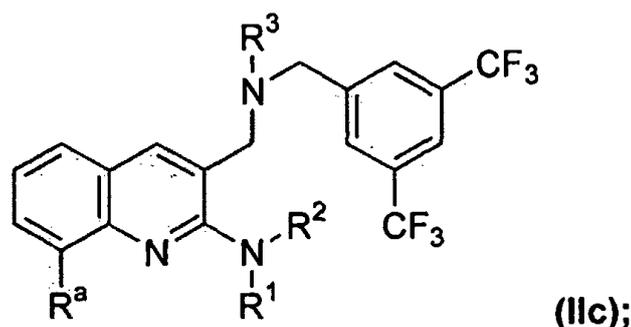
cuando R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un resto monocíclico o bicíclico, el resto cíclico está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre: 1) halógeno, ciano o hidroxilo; 2) un alquilo, un haloalquilo, un cicloalquilo, un alcoxi, un alquilo sustituido con cicloalquilo, un alcoxi alquilo, un cicloalcoxi, un haloalcoxi, un arilo, un aralquilo, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; y

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> están opcional e independientemente sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre: 1) haluro, hidroxilo, ciano o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; o 2) un alquilo o un alcoxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; y

donde R<sup>a</sup>, en cada aparición, se selecciona independientemente entre: 1) un halógeno; un hidroxilo o un ciano; 2) un alquilo o un alcoxi, cualquiera de los cuales tiene hasta 12 átomos de carbono; o 3) CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>; y

p es un número entero de 0 a 3, inclusive.

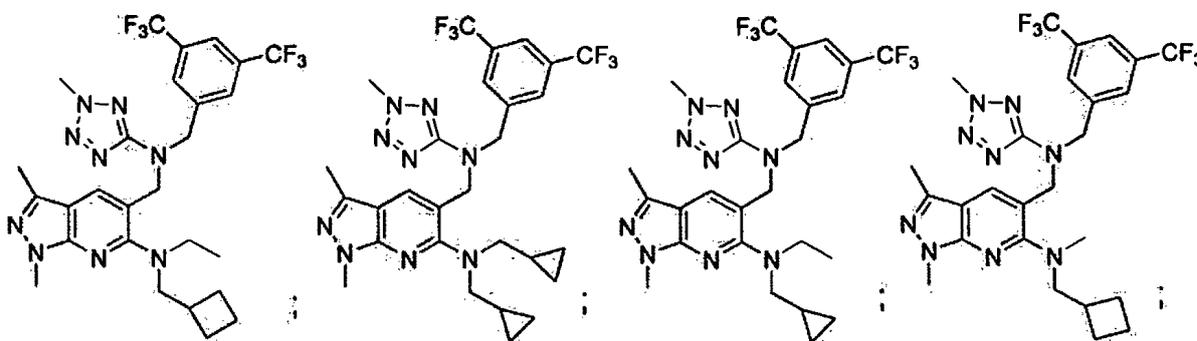
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la fórmula:



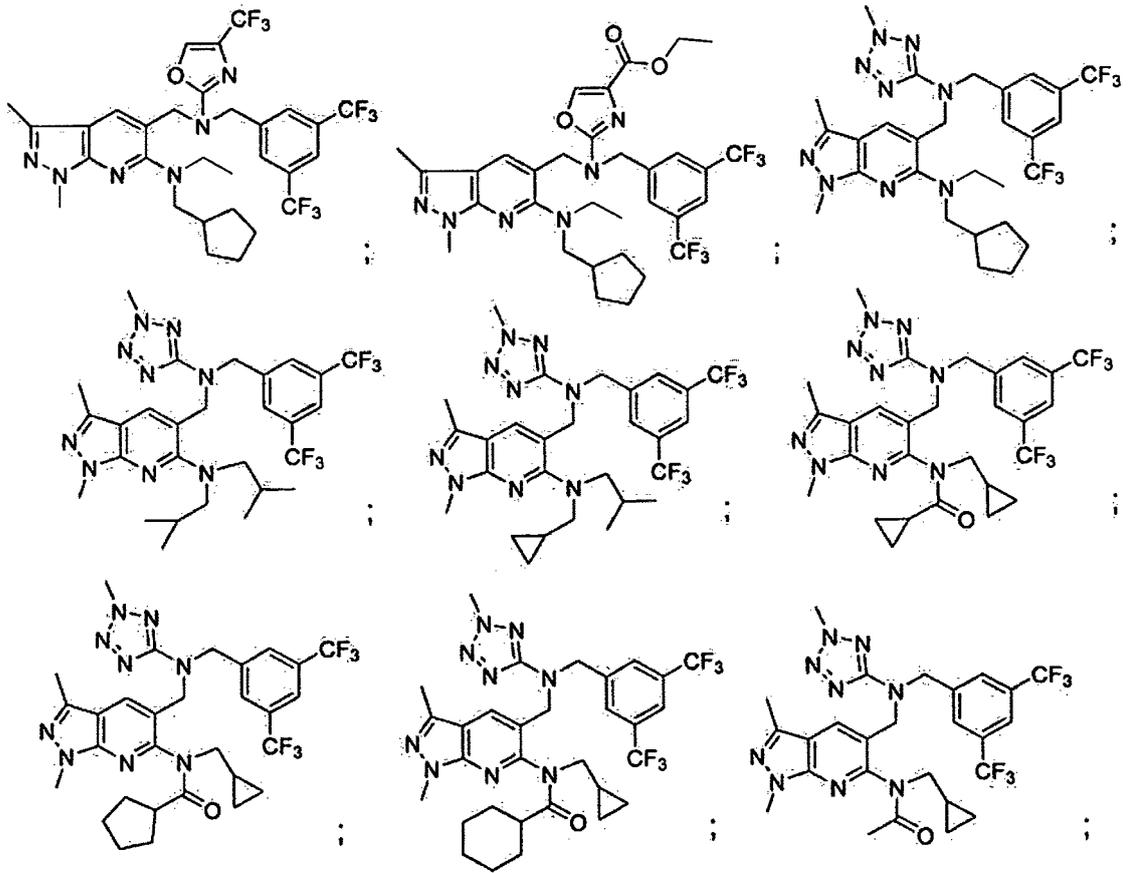
o una sal, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica o cualquier combinación del mismo, donde:

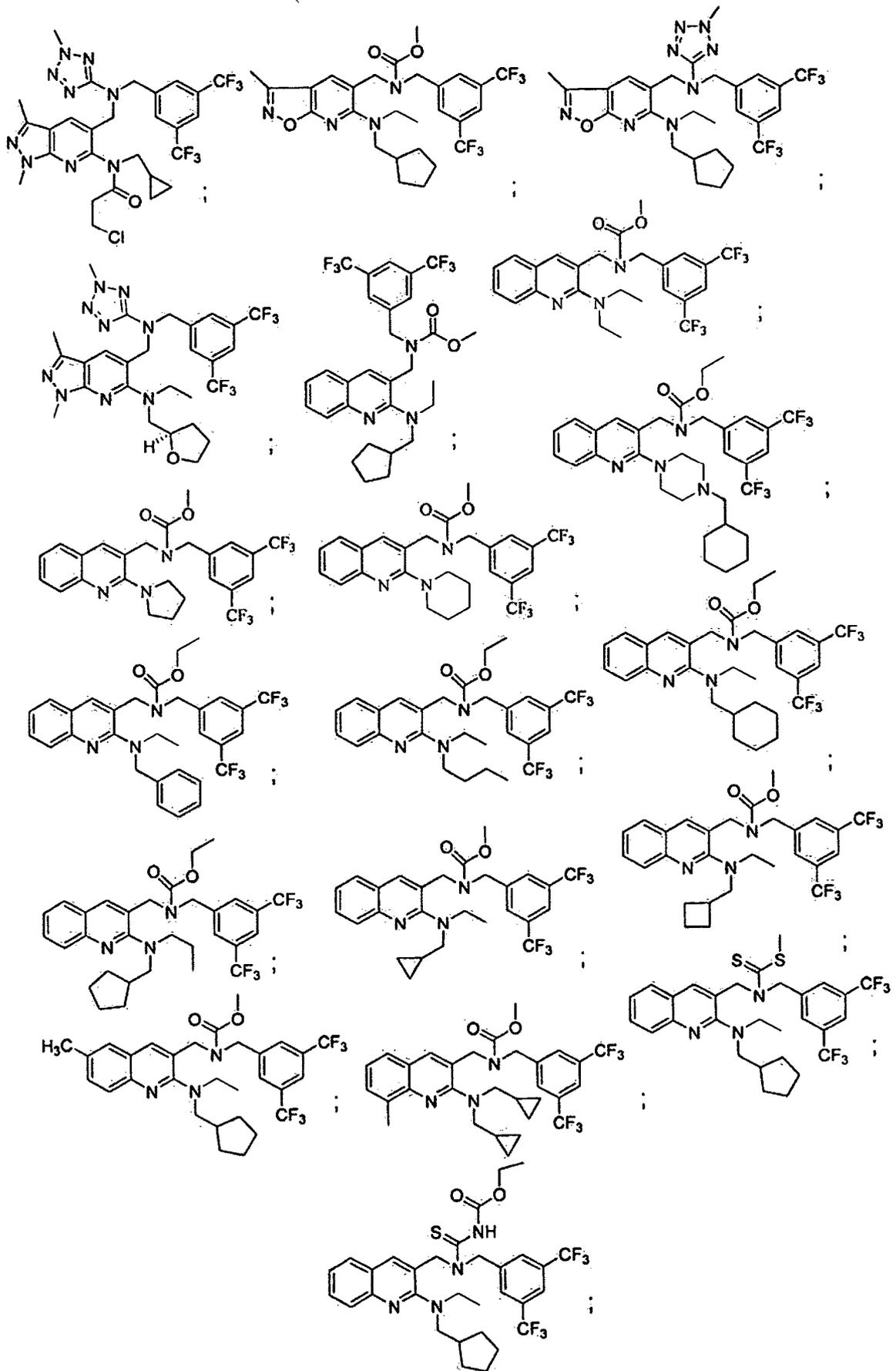
R<sup>a</sup> se selecciona entre metilo, etilo o metoxi.

4. Un compuesto seleccionado entre:

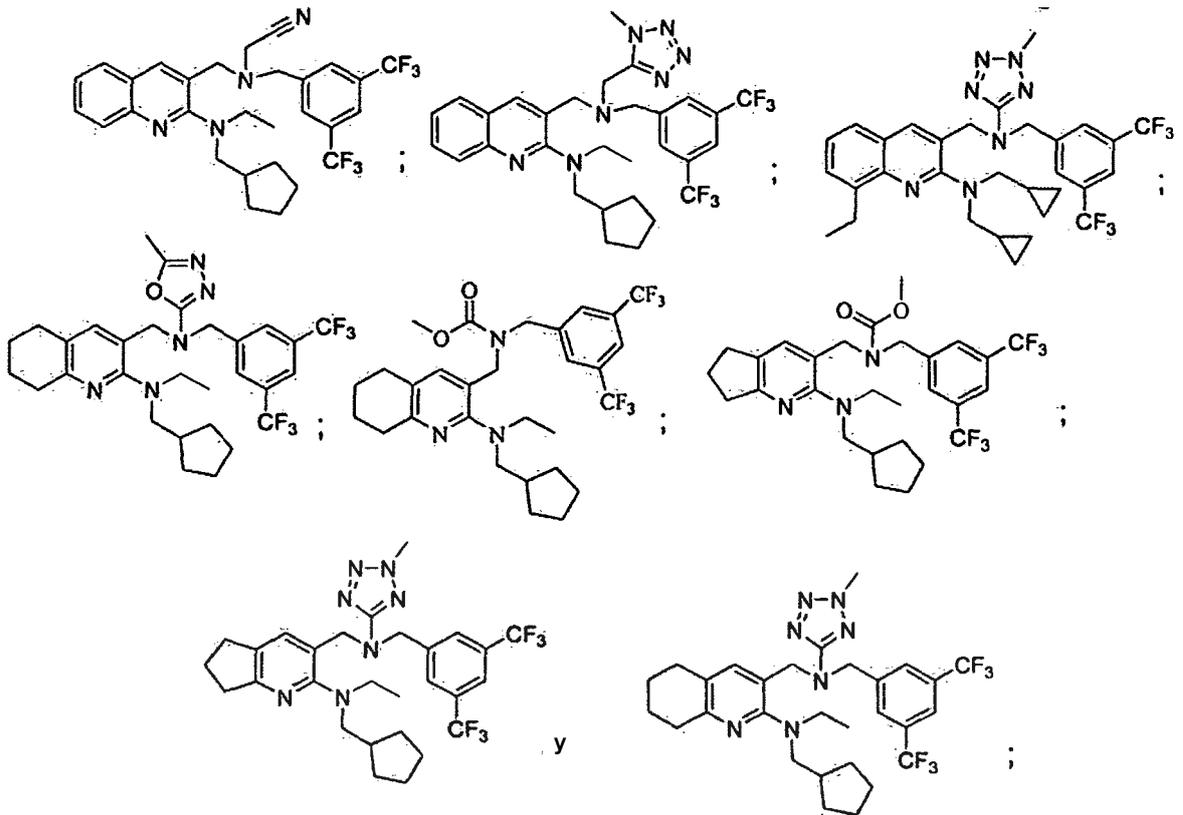








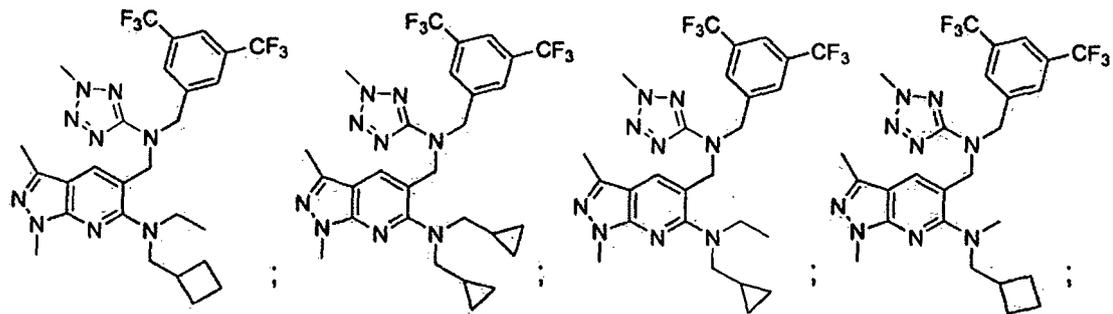


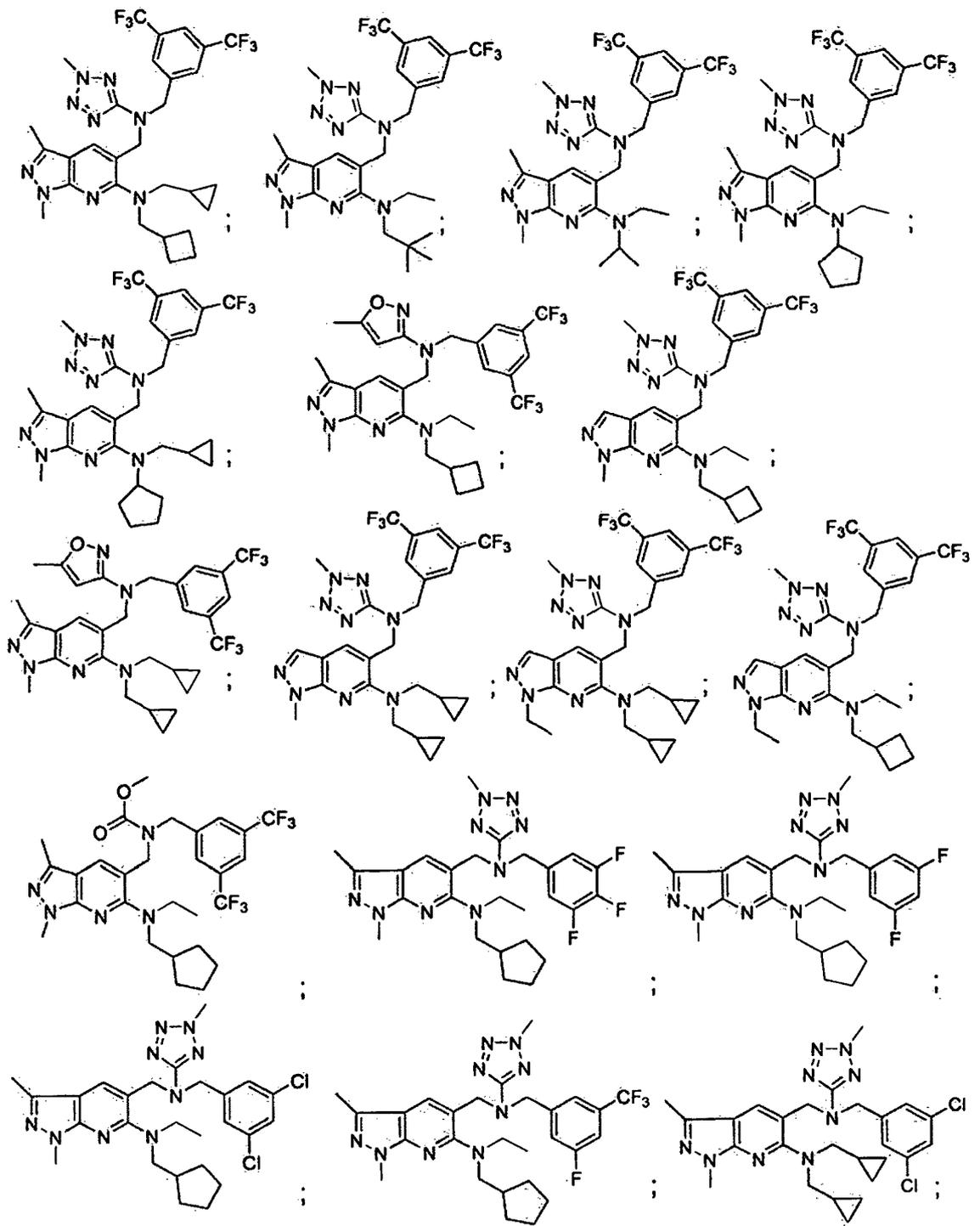


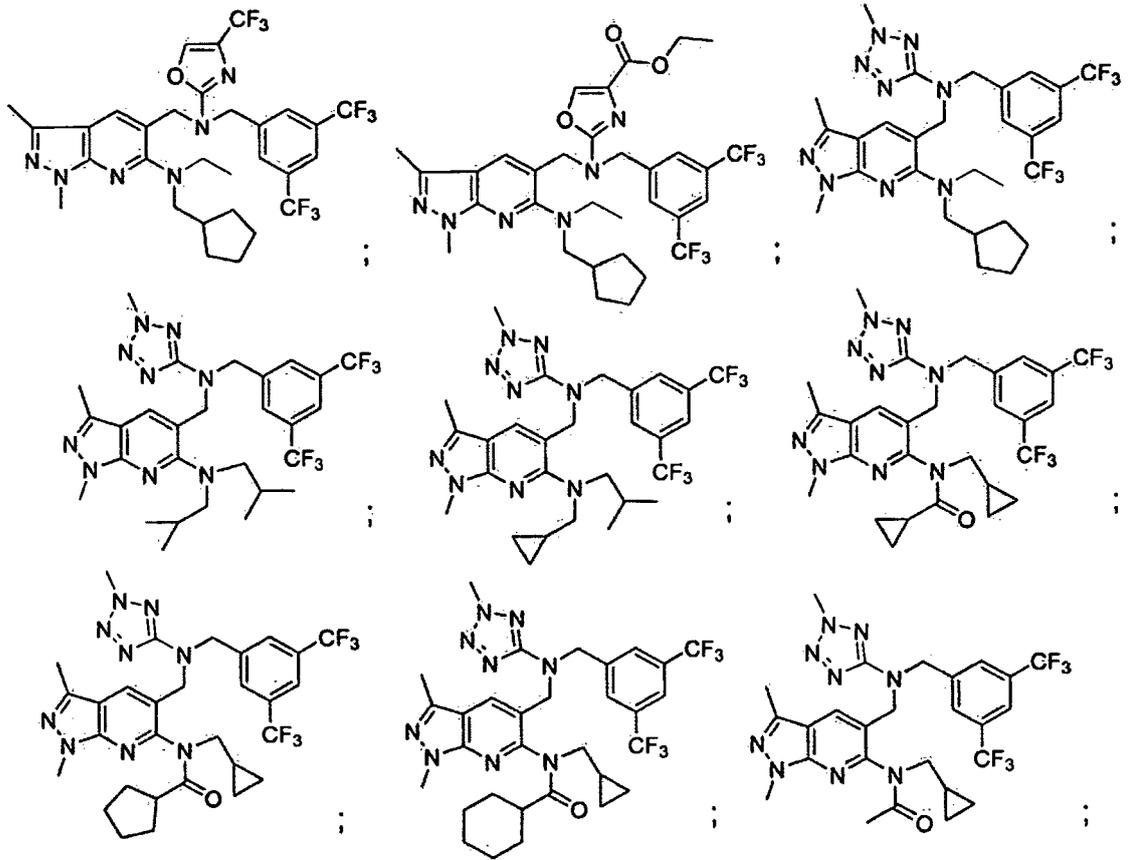
5 o sales farmacéuticamente aceptables, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero o una mezcla racémica del mismo.

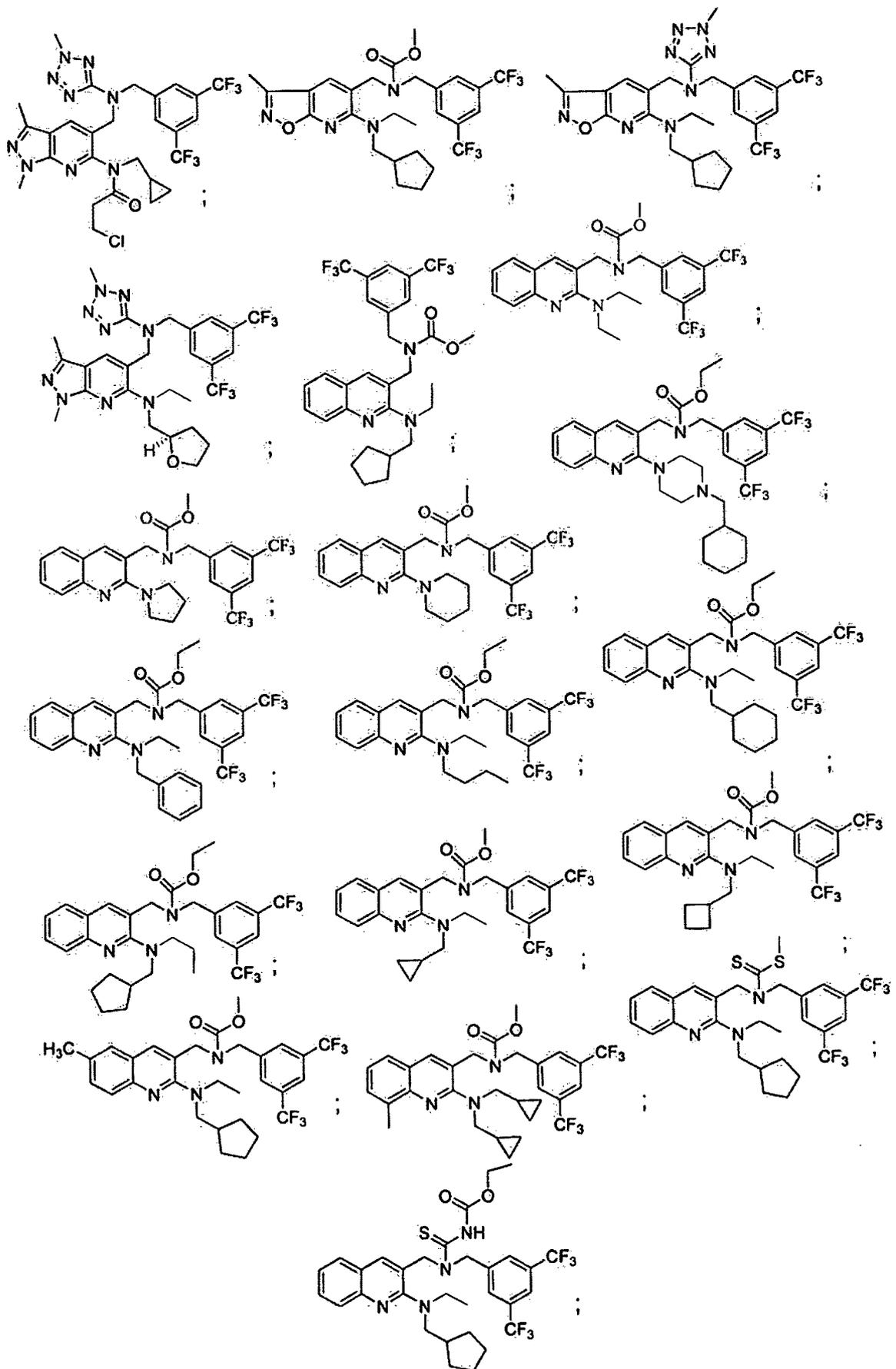
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

10 6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto seleccionado entre:

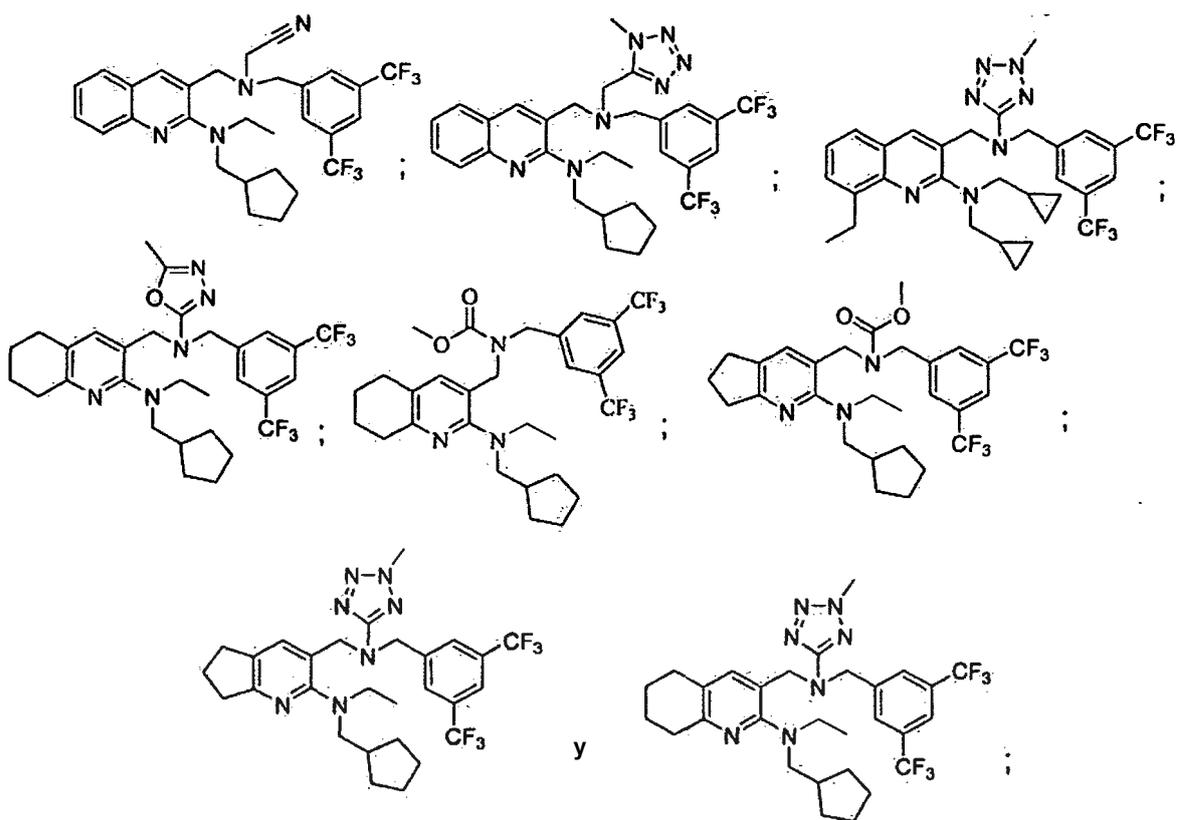












5 o sales farmacéuticamente aceptables, una mezcla diastereomérica, un enantiómero, un tautómero o una mezcla racémica del mismo.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, que comprende adicionalmente:

- 10 opcionalmente, un auxiliar farmacéuticamente aceptable;  
 opcionalmente, un conservante farmacéuticamente aceptable;  
 opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable;  
 opcionalmente, un diluyente farmacéuticamente aceptable; y  
 15 opcionalmente, un solvato farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que la composición está en la forma de un comprimido, una cápsula, una oblea, un polvo, un gránulo, una solución, una suspensión, una emulsión, un bolo, una pastilla para chupar, un supositorio, un óvulo vaginal, un tampón, una crema, un gel, una pasta, una espuma, un pulverizador, un aerosol, una microcápsula, un liposoma, un parche transdérmico, una pastilla, una pasta o un enjuague bucal.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de dislipidemia, aterosclerosis, vasculopatía periférica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, trastornos cardiovasculares tales como angina de pecho, isquemia, íctus, infarto de miocardio (IM), lesión por reperfusión, reestenosis e hipertensión, y vasculopatías diabéticas tales como retinopatía diabética y endotoxemia.