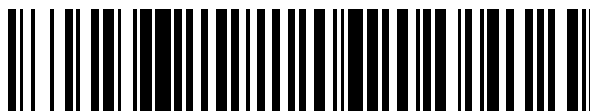


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 182**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.03.2014** **PCT/US2014/030853**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14145986**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.03.2014** **E 14764515 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018** **EP 2968297**

54 Título: **Compuestos aromáticos multisustituidos como inhibidores de la serina proteasa**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361789358 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.02.2019

73 Titular/es:

VERSEON CORPORATION (100.0%)
47071 Bayside Parkway
Fremont, California 94538, US

72 Inventor/es:

SHORT, KEVIN, MICHAEL;
PHAM, SON, MINH;
WILLIAMS, DAVID, CHARLES y
KITA, DAVID, BEN

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 702 182 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos aromáticos multisustituidos como inhibidores de la serina proteasa

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a compuestos, por ejemplo, compuestos aromáticos multisustituidos, que muestran actividad biológica, por ejemplo, acción inhibidora, frente a serina proteasas, que incluyen la trombina y varias calicreínas.

10

Las calicreínas son un subgrupo de serina proteasa, divididas en calicreína plasmática y calicreínas tisulares. La calicreína plasmática (KLKB1) libera cininas (bradicinina y calidina) de los cininógenos, péptidos responsables de la regulación de la presión arterial y la activación de la inflamación. En la vía de activación de contacto de la cascada de coagulación, la calicreína plasmática ayuda a la conversión del factor XII en factor XIIa (Keel, M.; Trentz, O. *Injury* 15 2005, 36, 691-709). El factor XIIa convierte FXI en FXIa, que a su vez activa FIX, que con su cofactor FVIIIa forma el complejo tenasa, que finalmente activa FX en FXa. En la parte de fibrinólisis de la cascada de coagulación, la calicreína plasmática actúa para convertir el plasminógeno en plasmina. Así, se ha propuesto que los inhibidores de calicreína plasmática pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y estados patológicos trombóticos y fibrinolíticos (patente de EE. UU. n.º 7.625.944; Bird y col. *Thrombosis and Hemostasis* 2012, 107, 1141).

20

En modelos de roedores, se ha mostrado que la activación de calicreína plasmática en el ojo aumenta la permeabilidad vascular retiniana; mientras que la inhibición del sistema calicreína-cinina reduce la filtración retiniana inducida por la diabetes y la hipertensión. Estos hallazgos sugieren que la activación intraocular de la vía de calicreína plasmática puede contribuir a una permeabilidad vascular retiniana excesiva que puede conducir a edema 25 macular diabético (EMD). Así, la evidencia sugiere que los inhibidores de calicreína plasmática pueden proporcionar una nueva oportunidad terapéutica para reducir la permeabilidad vascular retiniana (Feener, E. P. *Curr Diab Rep* 2010, 10, 270).

El sistema calicreína-cinina está implicado en la regulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la NO sintasa endotelial y el factor de crecimiento de fibroblastos 2, todos los cuales intervienen en la angiogénesis (Bader M. 2009, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29: 617). La calicreína tisular (KLK1) se ha relacionado con el crecimiento de los vasos sanguíneos (Miura S., 2003, *Hypertension*, 41, 1118). Las terapias que moderan la angiogénesis se han propuesto para el tratamiento de edema macular diabético (EMD) y degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) (Syed, B.A.; Evans, J.B.; Bielory, L., 2012, *Nature Reviews Drug* 35 *Discovery*, 11, 827). Sin desear verse limitado por ninguna teoría, es razonable concluir por tanto que los inhibidores de KLK1 pueden ser útiles en el tratamiento de retinopatía diabética, EMD y DMRE.

Los estudios han demostrado que la inflamación desempeña un papel importante en el origen y el desarrollo de DMRE, y el tratamiento incluye a menudo antiinflamatorios como corticoesteroides (Telander, D., 2011, *Seminars in* 40 *Ophthalmology*, 26(3), 192). La conexión entre el sistema calicreína-cinina y la inflamación está también bien establecida (Ducheno, 2011, "Kallikrein-kinin system in inflammatory diseases". *Kinins*. De Gruyter. 261). Sin desear verse limitado por ninguna teoría, es razonable concluir que el carácter antiinflamatorio de los inhibidores de calicreína (por ejemplo, KLK1 y KLKB1) puede ser útil en el tratamiento de DMRE.

La ecalantida (Kalbidor) es una proteína recombinante de 60 aminoácidos que actúa como un potente inhibidor reversible de la calicreína plasmática (Schneider L, y col., *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120, 416). La ecalantida ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH). Sin desear verse limitado por ninguna teoría, es razonable creer que la inhibición de la calicreína plasmática puede ser en general un tratamiento útil para AEH, y así existe un importante interés en el desarrollo de inhibidores de calicreína 50 plasmática como terapia para AEH.

Las calicreínas tisulares (KLK, por ejemplo, KLK1) se subdividen en varios tipos, y han sido objeto de intensa investigación en la biología del cáncer y la inflamación. Se ha encontrado que varias calicreínas KLK son reguladas por aumento o por disminución en diversos tipos de cáncer, como el adenocarcinoma de cuello uterino, testicular y de pulmón o microcítico (Caliendo y col. *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 6669). Además, la hiperexpresión de varias KLK en la piel ha llevado a reconocer que algunos inhibidores de calicreína pueden ser útiles para ciertas condiciones dermatológicas, que incluyen dermatitis atópica, psoriasis y enfermedades raras de la piel como síndrome de Netherton (Freitas y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2012, 22, 6072-6075). Puede encontrarse una exposición minuciosa de la calicreína tisular, las calicreínas plasmáticas, sus funciones y sus posibles papeles en 60 diversas enfermedades en diversas referencias, que incluyen las siguientes: Renné, T.; Gruber, A. *Thromb Haemost*

2012, 107, 1012-3; Sotiropoulou, G.; Pampalakis, G. *Trends in Pharmacological Sciences* 2012, 33, 623-634; Pampalakis, G.; Sotiropoulou, G. capítulo 9 *Pharmacological Targeting of Human Tissue Kallikrein-Related Peptidases*. In *Proteinases as Drug Targets*, Dunn, B., Ed. The Royal Society of Chemistry: 2012; pág. 199-228; Caliendo, G.; Santagada, V.; Perissutti, E.; Severino, B.; Fiorino, F.; Frecentese, F.; Juliano, L. *J Med Chem* 2012, 55, 6669-86.

En los sistemas de mamíferos, las lesiones en los vasos sanguíneos producen episodios hemorrágicos, que son abordados mediante la cascada de coagulación sanguínea. La cascada incluye las vías extrínsecas e intrínsecas, que implican la activación de al menos 13 factores interconectados y diversos cofactores y otras proteínas reguladoras. Tras la lesión vascular, el factor plasmático VII interacciona con el Factor Tisular (TF) expuesto, y el complejo TF-fVIIa resultante inicia una serie compleja de acontecimientos. El factor fXa es producido directamente «corriente abajo» del complejo TF-fVIIa, y se amplifica varias veces mediante la vía intrínseca. A continuación, FXa actúa como catalizador para la formación de trombina (fIIa), que a su vez es el precursor directo para fibrinólisis. El resultado es un coágulo fibrinolítico, que detiene la hemorragia. La fibrinólisis del coágulo polimérico en monómeros de fibrina lleva a la disolución y a un retorno del sistema al estado previo al coágulo. La cascada es un equilibrio complejo de factores y cofactores y está regulada estrechamente. En los estados patológicos, la regulación por aumento o por disminución de cualquier factor conduce a condiciones como hemorragia o trombosis. Históricamente, se han usado anticoagulantes en pacientes en riesgo de sufrir complicaciones trombóticas, como angina, accidente cerebrovascular y ataque al corazón. La warfarina ha disfrutado de un predominio como sustancia terapéutica anticoagulante de primera línea. Desarrollada en la década de 1940, es un antagonista de la vitamina K e inhibe los factores II, VII, IX y X, entre otros. Se administra por vía oral, pero su facilidad de uso se ve atemperada por otros efectos: tiene una semivida muy larga (>2 días) y presenta graves interacciones entre fármacos. De forma importante, como la vitamina K es un cofactor ubicuo dentro de la cascada de coagulación, el antagonismo conlleva la inhibición simultánea de muchos factores de coagulación y así puede conducir a importantes complicaciones hemorrágicas.

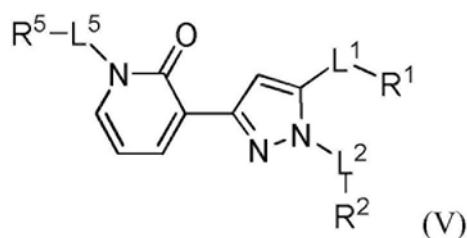
Se ha dirigido gran atención a la heparina, el polisacárido presente en la naturaleza que activa AT III, el inhibidor endógeno de muchos de los factores en la cascada de coagulación. La necesidad de administración parenteral para los productos terapéuticos derivados de heparina, y los incómodos requisitos de una estrecha supervisión para la warfarina disponible por vía oral, han derivado en un impulso para descubrir y desarrollar fármacos disponibles por vía oral con amplias ventanas terapéuticas de seguridad y eficacia. De hecho, la posición de la trombina en la cascada de coagulación la ha convertido en una diana para el descubrimiento de fármacos. Sin desear verse limitado por ninguna teoría, se cree que el desarrollo final de inhibidores de trombina directos (ITD) se basa de forma útil en el motivo clásico D-Phe-Pro-Arg, una secuencia que emula el fibrinógeno, que es un sustrato natural de la trombina. Sin desear verse limitado por ninguna teoría, se cree que el uso de ITD tiene muchos precedentes, como los anticoagulantes basados en hirudina, y existe así un intenso interés en el descubrimiento y desarrollo de nuevos ITD.

Puede encontrarse una exposición minuciosa de la trombina y su papel en el proceso de coagulación en diversas referencias, que incluyen las siguientes: Wieland, H. A., y col., 2003, *Curr Opin Investig Drugs*, 4:264-71; Gross, P. L. & Weitz, J. I., 2008, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28:380-6; Hirsh, J., y col., 2005, *Blood*, 105:453-63; Prezelj, A., y col., 2007, *Curr Pharm Des*, 13:287-312.

Los documentos WO 2011/126903 y US 2013/040950 describen compuestos de pirazol que pueden actuar como inhibidores de trombina.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Las realizaciones de la invención comprenden procedimientos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, incluyendo los compuestos la administración de un compuesto de la Fórmula (V):



o sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo; donde L^1 es $-NR^7-$; L^2 es $-C(O)-$; L^5 es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-NHSO_2-$ o $-NR^7-$; R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^5 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y R^7 puede ser hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; donde cualquier grupo sustituido puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de entre las fracciones siguientes:

(A) $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, oxo, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(B) alquilo C_1-C_{24} , heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

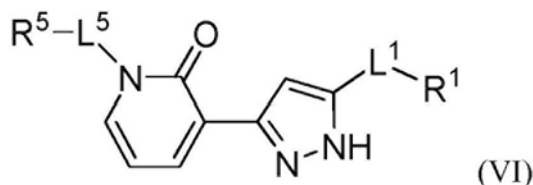
(i) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(ii) alquilo C_1-C_{24} , heteroalquilo, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(a) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroarilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo C_1-C_{24} , heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo o heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

La invención proporciona también un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, teniendo el compuesto la Fórmula (VI):



o sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo;

5 donde

L^1 es $-NR^7-$;

L^5 es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-NHSO_2-$ o $-NR^7-$;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

25 donde cualquier grupo sustituido puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de entre las fracciones siguientes:

(A) $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, oxo, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(B) alquilo C_1-C_{24} , heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

35 (i) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

40 (ii) alquilo C_1-C_{24} , heteroalquilo, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(a) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroarilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo C_1-C_{24} , heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo o heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

En algunas realizaciones, R^2 puede ser arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo o furilo. En algunas realizaciones, R^2 puede ser alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o

- heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo puede ser oxanilo, oxetanilo o morfolinilo. En algunas realizaciones, el arilo de anillo fusionado puede ser benzodioxinilo o naftilo. En algunas realizaciones, L^1 es $-NR^7-$, y R^1 puede ser hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo o furilo. En algunas realizaciones, R^1 puede ser tienilo sustituido por cloro. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo puede ser morfolinilo, oxanilo u oxetanilo. En algunas realizaciones, el arilo de anillo fusionado puede ser benzodioxinilo o naftilo. En algunas realizaciones, L^5 puede ser un enlace o alquileo sustituido o no sustituido, y R^5 puede ser arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo o furilo. En algunas realizaciones, el arilo de anillo fusionado puede ser benzodioxinilo o naftilo. En algunas realizaciones, L^5 puede ser alquileo sustituido o no sustituido, y R^5 puede ser heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo puede ser morfolinilo, oxanilo u oxetanilo.
- 15 Las realizaciones de la invención también comprenden composiciones farmacéuticas que incluyen dichos compuestos o un compuesto tal como se indica en la Tabla A, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las realizaciones de la invención también comprenden procedimientos para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto, lo que incluye la administración de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas a un sujeto necesitado de los mismos en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser un trastorno trombótico. En algunas realizaciones, el trastorno trombótico puede ser síndrome coronario agudo, tromboembolia venosa, tromboembolia arterial, tromboembolia cardiogénica, coagulación intravascular diseminada o un trombo por coágulo sanguíneo. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser fibrosis. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser dolor. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto actúa inhibiendo la trombina. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno puede ser un trastorno relacionado con la calicreína. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la calicreína puede ser una enfermedad trombótica, una enfermedad fibrinolítica, un tipo de cáncer, una condición inflamatoria o una condición dermatológica. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la calicreína puede ser una enfermedad oftálmica. En algunas realizaciones, la enfermedad oftálmica puede ser edema macular diabético, degeneración macular relacionada con la edad o retinopatía diabética. En algunas realizaciones, el tipo de cáncer puede ser adenocarcinoma de cuello uterino, testicular o de pulmón no microcítico. En algunas realizaciones, la condición inflamatoria puede ser septicemia, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o artritis reumatoide. En algunas realizaciones, la condición dermatológica puede ser dermatitis atópica, psoriasis o síndrome de Netherton. En algunas realizaciones, el compuesto actúa inhibiendo la calicreína. En algunas realizaciones, el compuesto actúa inhibiendo la calicreína tisular. En algunas realizaciones, el compuesto actúa inhibiendo la calicreína plasmática. En algunas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica puede administrarse en forma de una composición oftálmica aplicada al ojo de forma tópica. En algunas realizaciones, la composición oftálmica puede estar en forma de gotas oculares. En algunas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica puede administrarse en forma de una composición oftálmica mediante inyección intravítrea.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 I. Definiciones

Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas. Las estructuras y fórmulas químicas indicadas en la presente memoria se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las técnicas químicas.

50

Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, comprenden igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que se obtendrían al escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, $-CH_2O-$ es equivalente a $-OCH_2-$.

- 55 Tal como se usa en la presente memoria, el término «unido» significa un enlace covalente estable, donde ciertos puntos preferidos de unión son evidentes para los expertos en la materia.

Los términos «halógeno» o «halo» incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Además, términos como «haloalquilo» pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término «halo(C_1-C_4)alquilo» incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

60

El término «alquilo», en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada o una combinación de las mismas, que puede estar totalmente saturada, mono- o poliinsaturada y puede incluir di- y radicales multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, homólogos e isómeros, por ejemplo, de n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, noctilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es el que tiene uno o más dobles enlaces o triple enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos y isómeros superiores. En consecuencia, el término «alquilo» puede referirse a grupos de hidrocarburos alifáticos C₁-C₁₆ saturados de cadena lineal, C₁-C₁₆ saturados ramificados, C₃-C₈ saturados cíclicos y C₁-C₁₆ saturados de cadena lineal o ramificados sustituidos con grupos de hidrocarburos alifáticos C₃-C₈ saturados cíclicos que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, esta definición incluirá metilo (Me), etilo (Et), propilo (Pr), butilo (Bu), pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, isopropilo (i-Pr), isobutilo (i-Bu), terc-butilo (t-Bu), secbutilo (s-Bu), isopentilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopropilmetilo y similares.

El término «alquileo», en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de un alquilo, ilustrado, pero no limitado por, -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Normalmente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose aquellos grupos que tienen 10 átomos de carbono o menos en los compuestos descritos en la presente memoria. Un «alquilo inferior» o «alquileo inferior» es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho átomos de carbono o menos.

El término «heteroalquilo», en sí mismo o en combinación con otro término, significa, salvo que se indique lo contrario, una cadena lineal o ramificada estable o combinaciones de la misma, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en O, N, P, Si, y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos O, N, P, S y Si pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición donde el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen: -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃, y -CN. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

De forma similar, el término «heteroalquileo», en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de heteroalquilo, ilustrado, pero no limitado por, -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. En los grupos heteroalquileo, los heteroátomos pueden ocupar también uno o los dos extremos de la cadena (por ejemplo, alquileo, alquileo, alquileo, alquileo, alquileo, alquileo y similares). Más todavía, en los grupos de unión de alquileo y heteroalquileo, no está implícita ninguna orientación del grupo de unión por la dirección en que se escribe la fórmula del grupo de unión. Por ejemplo, la fórmula -C(O)₂R' representa tanto -C(O)₂R' como -R'C(O)₂-. Tal como se describe anteriormente, los grupos heteroalquilo, tal como se usan en la presente memoria, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como -C(O)R', -C(O)NR', -NR'R'', -O', -SR' y/o -SO₂R'. Cuando se indica «heteroalquilo», seguido por la indicación de grupos heteroalquilo específicos, tales como -NR'R'' o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y -NR'R'' no son redundantes o mutuamente excluyentes. Al contrario, los grupos heteroalquilo específicos se indican para añadir claridad. Así, en la presente memoria no debe interpretarse que el término «heteroalquilo» excluye grupos heteroalquilo específicos, tales como -NR'R'' o similares.

Los términos «cicloalquilo» y «heterocicloalquilo», en sí mismos o en combinación con otros términos, significan, salvo que se indique lo contrario, versiones cíclicas de «alquilo» y «heteroalquilo», respectivamente. Además, en un heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición donde el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares. Un «cicloalquileo» y un «heterocicloalquileo», en solitario o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un cicloalquilo y un heterocicloalquilo, respectivamente.

El término «alqueno» incluye grupos de hidrocarburos alifáticos C₂-C₁₆ insaturados de cadena lineal, C₂-C₁₁ insaturados ramificados, C₅-C₈ insaturados cíclicos, y C₂-C₁₆ insaturados de cadena lineal o ramificados sustituidos con grupos de hidrocarburos alifáticos C₃-C₈ saturados e insaturados cíclicos que tienen el número especificado de

átomos de carbono. Los dobles enlaces pueden existir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena y los dobles enlaces carbono-carbono pueden tener la configuración *cis* o *trans*. Por ejemplo, esta definición incluirá etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, 1,5-octadienilo, 1,4,7-nonatrienilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, etilciclohexenilo, butenilciclopentilo, 1-pentenil-3-ciclohexenilo y similares. De forma similar, «heteroalquenilo» se refiere a un heteroalquilo que tiene uno o más dobles enlaces.

El término «alquinilo» se refiere en el sentido habitual a un alquilo que tiene adicionalmente uno o más triple enlaces. El término «cicloalquenilo» se refiere a cicloalquilo que tiene adicionalmente uno o más dobles enlaces. El término «heterocicloalquenilo» se refiere a heterocicloalquilo que tiene adicionalmente uno o más dobles enlaces.

El término «acilo» significa, salvo que se indique lo contrario, -C(O)R donde R es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, «alquilo», «heteroalquilo», «arilo» y «heteroarilo») incluye formas sustituidas y no sustituidas del radical indicado. En la presente memoria se proporcionan los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Dos o más sustituyentes pueden estar unidos opcionalmente para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Dichos denominados sustituyentes de formación de anillos están normalmente, aunque no necesariamente, unidos a una estructura de base cíclica. En una realización, los sustituyentes de formación de anillo están unidos a miembros adyacentes de la estructura de base. Por ejemplo, dos sustituyentes de formación de anillo unidos a miembros adyacentes de una estructura de base cíclica crean una estructura de anillo fusionado. En otra realización, los sustituyentes de formación de anillo están unidos a un único miembro de la estructura de base. Por ejemplo, dos sustituyentes de formación de anillo unidos a un único miembro de una estructura de base cíclica crean una estructura espirocíclica. En otra realización más, los sustituyentes de formación de anillo están unidos a miembros no adyacentes de la estructura de base.

Tal como se usan en la presente memoria, los términos «heteroátomo» o «heteroátomo de anillo» pretenden incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

El término «alquiloxi» (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, aliloxi, ciclohexiloxi) representa un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno (-O-).

El término «alquiltio» (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, ciclohexiltio y similares) representa un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre (-S-).

El término «alquilamino» representa uno o dos grupos alquilo tal como se define anteriormente que tienen el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de amina. Los dos grupos alquilo pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono con o sin un sustituyente C₁-C₁₆alquilo, arilC₀-C₁₆alquilo o C₀-C₁₆alquilarilo.

El término «alquilaminoalquilo» representa un grupo alquilamino unido a través de un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «alquiloxi(alquil)amino» (por ejemplo, metoxi(metil)amina, etoxi(propil)amina) representa un grupo alquilo tal como se define anteriormente unido a través de un grupo amino, teniendo el grupo amino en sí mismo un sustituyente de alquilo.

El término «alquilcarbonilo» (por ejemplo, ciclooctilcarbonilo, pentilcarbonilo, 3-hexilcarbonilo) representa un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un grupo carbonilo.

El término «alquilcarboxi» (por ejemplo, heptilcarboxi, ciclopropilcarboxi, 3-pentenilcarboxi) representa un grupo alquilcarbonilo tal como se define anteriormente donde el carbonilo está unido a su vez a través de un oxígeno.

El término «alquilcarboxialquilo» representa un grupo alquilcarboxi unido a través de un grupo alquilo tal como se

define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «alquilcarbonilamino» (por ejemplo, hexilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilaminometilo, metilcarbonilaminofenilo) representa un grupo alquilcarbonilo tal como se define anteriormente donde el carbonilo está unido a su vez a través del átomo de nitrógeno de un grupo amino.

El grupo de nitrógeno puede estar él mismo sustituido por un grupo alquilo o arilo.

El término «arilo» significa, salvo que se indique lo contrario, un sustituyente de hidrocarburos poliinsaturados, aromáticos que puede consistir en un único anillo o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos) que están fusionados entre sí (es decir, un arilo de anillo fusionado) o unidos de forma covalente. Un arilo de anillo fusionado se refiere a múltiples anillos fusionados entre sí donde al menos uno de los anillos fusionados es un anillo de arilo. El término «heteroarilo» se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Así, el término «heteroarilo» incluye grupos heteroarilo de anillo fusionado (es decir, múltiples anillos fusionados conjuntamente donde al menos uno de los anillos fusionados es un anillo heteroaromático). Un heteroarileno de anillo fusionado 5,6 se refiere a dos anillos fusionados conjuntamente, donde un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Análogamente, un heteroarileno de anillo fusionado 6,6 se refiere a dos anillos fusionados conjuntamente, donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Y un heteroarileno de anillo fusionado 6,5 se refiere a dos anillos fusionados conjuntamente, donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos de arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan de entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante. Un «arileno» y un «heteroarileno», en solitario o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un arilo y heteroarilo, respectivamente. En consecuencia, el término «arilo» puede representar un grupo aromático no sustituido, mono-, di- o trisustituido monocíclico, policíclico, biarilo y heterocíclico unido de forma covalente a cualquier posición del anillo capaz de formar un enlace covalente estable, donde algunos puntos preferidos de unión son evidentes para los expertos en la materia (por ejemplo, 3-indolilo, 4-imidazolilo). Los sustituyentes de arilo se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en halo, nitro, ciano, trihalometilo, C₁₋₁₆alquilo, arilC₁₋₁₆alquilo, C₀₋₁₆alquiloxiC₀₋₁₆alquilo, arilC₀₋₁₆alquiloxiC₀₋₁₆alquilo, C₀₋₁₆alquiltioC₀₋₁₆alquilo, arilC₀₋₁₆alquiltioC₀₋₁₆alquilo, C₀₋₁₆alquilaminoC₀₋₁₆alquilo, arilC₀₋₁₆alquilaminoC₀₋₁₆alquilo, di(arilC₁₋₁₆alquil)aminoC₀₋₁₆alquilo, C₁₋₁₆alquilcarbonilC₀₋₁₆alquilo, arilC₁₋₁₆alquilcarbonilC₀₋₁₆alquilo, C₁₋₁₆alquilcarboxiC₀₋₁₆alquilo, arilC₁₋₁₆alquilcarboxiC₀₋₁₆alquilo, C₁₋₁₆alquilcarbonilaminoC₀₋₁₆alquilo, arilC₁₋₁₆alquilcarbonilaminoC₀₋₁₆alquilo, C₀₋₁₆alquilCOOR⁴, C₀₋₁₆alquilCONR⁵R⁶ donde R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, C₁-C₁₁alquilo, arilC₀₋₁₁alquilo, o R⁵ y R⁶ se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema cíclico que contiene de 3 a 8 átomos de carbono con o sin un sustituyente C₁₋₁₆alquilo, arilC₀₋₁₆alquilo o C₀₋₁₆alquilarilo. Arilo incluye pirazolilo y triazolilo.

Por brevedad, el término «arilo» cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos arilo y heteroarilo tal como se define anteriormente. Así, los términos «arilalquilo», «aralquilo» y similares pretenden incluir aquellos radicales donde un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridimetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo donde un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido sustituido, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo y similares) o un átomo de azufre. En consecuencia, los términos «arilalquilo» y similares (por ejemplo, (4-hidroxifenil)etilo, (2-aminonaftil)hexilo, piridilciclopentilo) representan un grupo arilo tal como se define anteriormente unido a través de un grupo alquilo tal como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «oxo», tal como se usa en la presente memoria, significa un oxígeno que está unido por un doble enlace con un átomo de carbono.

El término «alquilsulfonilo», tal como se usa en la presente memoria, significa una fracción que tiene la fórmula -S(O₂)-R', donde R' es un grupo alquilo tal como se define anteriormente. R' puede tener un número especificado de carbonos (por ejemplo, «alquilsulfonilo C₁-C₄»).

El término «carboniloxi» representa un grupo carbonilo unido a través de un puente de oxígeno.

En las definiciones anteriores, los términos «alquilo» y «alquenilo» pueden usarse indistintamente en la medida en que se forme una entidad química estable, como será evidente para los expertos en la materia.

El término «enlazador» se refiere a grupos de unión interpuestos entre sustituyentes, por ejemplo, R^1 , R^2 , R^3 o R^4 descritos en la presente memoria, por ejemplo, en la Fórmula (V) y referidos genéricamente como R^n , y el grupo que está sustituido, por ejemplo, el grupo «anillo A» de por ejemplo, la Fórmula (V). En algunas realizaciones, el enlazador incluye fracciones de unión amido ($-\text{CONH}-R^n$ o $-\text{NHCO}-R^n$), tioamido ($-\text{CSNH}-R^n$ o $-\text{NHCS}-R^n$), carboxilo ($-\text{CO}_2-R^n$ o $-\text{OCOR}^n$), carbonilo ($-\text{CO}-R^n$), urea ($-\text{NHCONH}-R^n$), tiourea ($-\text{NHCSNH}-R^n$), sulfonamida ($-\text{NHSO}_2-R^n$ o $-\text{SO}_2\text{NH}-R^n$), éter ($-\text{O}-R^n$), sulfonilo ($-\text{SO}_2-R^n$), sulfoxilo ($-\text{SO}-R^n$), carbamoilo ($-\text{NHCO}_2-R^n$ o $-\text{OCONH}-R^n$) o amino ($-\text{NHR}^n$).

Un «grupo sustituyente», tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo seleccionado de entre las siguientes fracciones:

(A) $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, oxo, halógeno, $-\text{COOH}$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(i) oxo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, halógeno, $-\text{COOH}$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(a) oxo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, halógeno, $-\text{COOH}$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, halógeno, $-\text{COOH}$, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

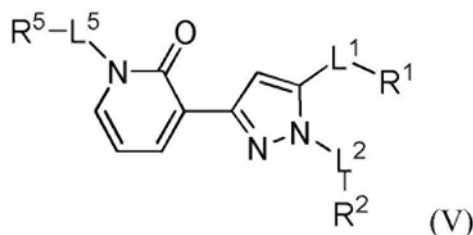
Un «sustituyente de tamaño limitado» o «grupo sustituyente de tamaño limitado», tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo seleccionado de entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un «grupo sustituyente», donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido.

Un «sustituyente inferior» o «grupo sustituyente inferior», tal como se usa en la presente memoria, significa un grupo seleccionado de entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un «grupo sustituyente», donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo $\text{C}_5\text{-C}_7$ sustituido o no sustituido y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido.

El término «aproximadamente» usado en el contexto de un valor numérico indica un intervalo de $\pm 10\%$ del valor numérico, salvo que se indique expresamente lo contrario.

II. Compuestos

En un aspecto, se proporciona un compuesto con estructura de la Fórmula (V) siguiente.



En algunas realizaciones, el compuesto es una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (V). En algunas realizaciones, el compuesto no es un éster, no un solvato y no un profármaco. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (V) donde L^1 es NR^7 . R^1 es hidrógeno, a halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. L^2 es $-C(O)-$. L^5 es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-NHSO_2-$ o $-NR^7$. R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^5 es hidrógeno, a halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

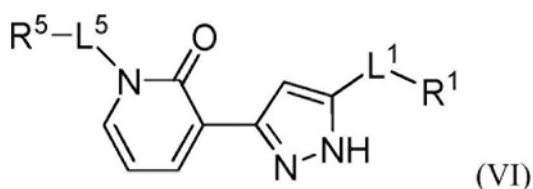
Además de cualquier realización anterior donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (V), en algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En algunas realizaciones, R^2 es fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones es R^2 es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un piridilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un piridazinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un pirimidinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un tienilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un furilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un piridilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un piridazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un pirimidinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un tienilo sustituido por cloro. En algunas realizaciones, R^2 es un furilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un morfolinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un oxanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un oxetanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un morfolinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un oxanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es un oxetanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es benzodioxinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es naftilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^2 es naftilo no sustituido.

Además de cualquier realización anterior donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (V), en algunas realizaciones, L^5 es un enlace, o alquileo sustituido o no sustituido, y R^5 es arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es fenilo sustituido o no sustituido o tienilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es tienilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es un tienilo sustituido por cloro. En algunas realizaciones, R^5 es piridilo sustituido o no sustituido o piridazinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es piridilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es piridazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es pirimidinilo sustituido o no sustituido o furilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es pirimidinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es furilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es morfolinilo sustituido o no sustituido, u oxanilo sustituido o no sustituido, u oxetanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es morfolinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es oxanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es oxetanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es benzodioxinilo sustituido o no sustituido o naftilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es naftilo no sustituido.

realizaciones, R^5 es benzodioxinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es naftilo no sustituido.

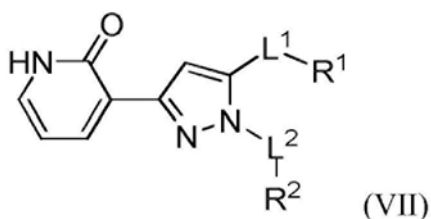
Además de cualquier realización anterior donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (V), en algunas realizaciones, R^1 es fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es fenilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un piridilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un piridazinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un pirimidinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un tienilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un furilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un piridilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un piridazinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un pirimidinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un tienilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un tienilo sustituido con cloro. En algunas realizaciones, R^1 es un furilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un morfolinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un oxanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un oxetanilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un morfolinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un oxanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es un oxetanilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es benzodioxinilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es naftilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es benzodioxinilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^1 es naftilo no sustituido.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (V) y sus realizaciones enumeradas, con la salvedad de que L^2 y R^2 están ausentes, para proporcionar un compuesto con estructura de la Fórmula (VI) siguiente:



En algunas realizaciones, el compuesto es una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (VI). En algunas realizaciones, el compuesto no es un éster ni un solvato ni un profármaco.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (V) y sus realizaciones enumeradas, con estructura de la Fórmula (VII) siguiente.



En algunas realizaciones, el compuesto es una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la Fórmula (VII). En algunas realizaciones, el compuesto no es un éster ni un solvato ni un profármaco.

En la presente memoria se proporcionan compuestos de ejemplo, por ejemplo, compuestos aromáticos multisustituídos, de acuerdo con la presente descripción. En las Tablas A, B, C y D siguientes se describe el número del compuesto (comp), el nombre químico (es decir, nombre de la International Union of Pure and Applied Chemistry [IUPAC]), el peso molecular calculado (PM) y la actividad biológica (es decir, la inhibición de la actividad de trombina, ensayos KLK1 y KLKB1).

Para la Tabla A siguiente, los compuestos descritos se sometieron a ensayo para inhibición de la actividad de proteasa de trombina tal como se describe en la presente memoria. En la Tabla A, el nivel de inhibición en el ensayo de trombina está indicado del modo siguiente: a: $IC_{50} \leq 0,1 \mu M$; b: $0,1 \mu M < IC_{50} < 1 \mu M$; c: $1 \mu M < IC_{50} < 10 \mu M$; d: $10 \mu M < IC_{50} < 100 \mu M$; e: $IC_{50} \geq 100 \mu M$. En consecuencia, en algunas realizaciones, se proporciona un compuesto

tal como se expone expresamente en la Tabla A siguiente.

Tabla A

N.º comp	Nombre IUPAC	PM	Actividad de trombina
1	3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	176	e
2	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	307	e
3	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	391	a
4	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	401	a
5	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497	a
6	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	492	a
23	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	415	a
25	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	492	a
26	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	481	a
27	1-[(2-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	516	a
28	1-[(2-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	566	a
29	1-[(2-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	525	a
30	1-[(2-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	431	d
31	1-[(3-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	516	a
32	1-[(3-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	566	a
33	1-[(3-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	525	a
34	1-[(3-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	431	c
35	1-[(4-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	516	a
36	1-[(4-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	566	a
37	1-[(4-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	525	a
38	1-[(4-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	431	e
39	1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	522	a
40	1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	572	a
41	1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	531	a
42	1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	437	e
43	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	481	a
44	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-	511	a

	dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona		
45	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	559	a
46	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	561	a
47	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	531	a
48	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	523	a
49	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	491	a
50	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	491	a
51	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	507	a
52	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	507	a
53	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	586	a
54	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	397	c
55	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	535	a
56	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetoniitrilo	430	a
57	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetoniitrilo	480	a
58	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetoniitrilo	440	a
59	ácido 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acético	365	d
60	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetoniitrilo	346	d
61	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	411	a
62	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	469	a
63	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	491	a
64	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	491	a
65	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	503	a
66	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	502	a
67	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	502	a
68	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	502	e
69	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	503	a
70	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	507	a
71	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	507	a
72	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-bencil-1,2-dihidropiridin-2-ona	501	a
73	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	425	a

74	3-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	470	a
75	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	449	a
76	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-feniletal)-1,2-dihidropiridin-2-ona	495	a
77	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	471	a
78	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	471	a
79	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	531	a
80	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	531	a
81	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	483	a
82	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	482	a
83	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	482	a
84	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	482	a
85	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	483	a
86	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	487	a
87	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	487	a
88	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	518	a
89	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	504	a
90	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	405	a
91	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	407	a
92	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	465	a
93	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	487	a
94	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	498	a
95	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	503	a
96	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	421	a
97	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	479	a
98	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	501	a
99	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	501	a
100	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513	a
101	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	512	a
102	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	512	a
103	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-	512	a

	1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona		
104	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513	a
105	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	517	a
106	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	517	a
107	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	534	a
108	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	469	a
109	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	527	a
110	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	549	a
111	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	549	a
112	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	561	a
113	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	560	a
114	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	560	a
115	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	560	a
116	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	561	a
117	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	565	a
118	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	565	a
119	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	582	a
120	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	483	a
121	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	471	a
122	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	529	a
123	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	551	a
124	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	563	a
125	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	562	a
126	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	562	a
127	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	562	a
128	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	563	e
129	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	567	a
130	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	567	a
131	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	584	a
132	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-	441	a

	pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona		
133	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	499	a
134	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-feniletel)-1,2-dihidropiridin-2-ona	545	a
135	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	521	a
136	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	521	a
137	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	581	a
138	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	533	a
139	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	532	a
140	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	532	a
141	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	532	a
142	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	533	a
143	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	537	a
144	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	537	a
145	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	568	a
146	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	554	a
147	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	455	a
148	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(3-metiloxetan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	419	b
149	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	491	e
150	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513	a
151	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513	a
152	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	525	a
153	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	524	a
154	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	524	a
155	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	524	a
156	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	525	a
157	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	529	a
158	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	529	a
159	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	546	e
160	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	459	e
161	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	481	a

162	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	481	a
163	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	493	e
164	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	492	a
165	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	492	a
166	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	492	a
167	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	493	a
168	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497	a
169	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497	a
170	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	514	e
171	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	459	e
172	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-feniletel)-1,2-dihidropiridin-2-ona	505	a
173	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	481	a
174	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	541	a
175	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	541	a
176	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	493	a
177	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	492	a
178	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	493	a
179	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497	a
180	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	528	a
181	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	514	a
182	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	475	a
183	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497	a
184	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497	a
185	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	509	e
186	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	508	a
187	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	508	a
188	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	508	a
189	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	509	a
190	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513	a
191	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513	a

	il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona		
192	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	530	e
193	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	417	a
194	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	475	a
195	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497	a
196	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497	a
197	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	509	a
198	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	508	a
199	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	508	e
200	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	508	a
201	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	509	a
202	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513	a
203	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513	a
204	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	530	a
205	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[2-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	496	c
206	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(2-metoxietoxi)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	485	a
207	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	496	a
208	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	554	a
209	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	576	a
210	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	576	a
211	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	588	a
212	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	587	a
213	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	587	a
214	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	587	a
215	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	588	a
216	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	592	a
217	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	592	a
218	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	609	a
219	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	389	d
220	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	365	d

221	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(2-fenilet)-1,2-dihidropiridin-2-ona	411	d
222	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	387	e
223	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	387	c
224	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	447	e
225	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	447	e
226	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	399	d
227	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	398	c
228	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	398	c
229	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	398	c
230	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	399	e
231	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	403	c
232	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	403	c
233	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	434	c
234	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-ilo)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	420	d
235	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(piridin-2-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	412	d
236	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	321	d
237	3-[5-(bencilamino)-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona	360	b
238	3-[5-(bencilamino)-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il]-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	452	a
239	3-[5-(dimetilamino)-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona	298	e
240	3-[5-(dimetilamino)-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il]-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	389	e
241	3-1-[(2-aminofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1,2-dihidropiridin-2-ona	426	a
242	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	503	a
243	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	525	a
244	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	525	a
245	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	537	a
246	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	536	a
247	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	536	a
248	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	536	a
249	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	537	a
250	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-	542	a

	3-il-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona		
251	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	542	a
252	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	558	a
253	3-1-[(4-terc-butilfenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1,2-dihidropiridin-2-ona	467	a
254	3-1-[(4-terc-butilfenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	481	a
255	3-5-amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il-1,2-dihidropiridin-2-ona	270	c
256	3-5-amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	361	c
257	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de etilo	477	a
258	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de etilo	527	a
259	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de etilo	487	a
260	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de etilo	393	d
261	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo	505	a
262	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo	555	a
263	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo	515	a
264	2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo	421	e
265	1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de 1-[(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)carbonil]ciclopropilmetilo	517	a

Para la Tabla B siguiente, los compuestos descritos se sometieron a ensayo para inhibición de la actividad de proteasa de KLK1 y KLKB1 tal como se describe en la presente memoria. En las Tablas B, C y D, el nivel de inhibición en los ensayos de KLK1 y KLKB1 está indicado del modo siguiente: a: $IC_{50} \leq 0,1 \mu M$; b: $0,1 \mu M < IC_{50} < 1 \mu M$; c: $1 \mu M < IC_{50} < 10 \mu M$; d: $10 \mu M < IC_{50} < 100 \mu M$; e: $IC_{50} \geq 100 \mu M$. En consecuencia, en algunas realizaciones, se proporciona un compuesto tal como se expone expresamente en la Tabla B siguiente.

Tabla B

N.º comp	Nombre IUPAC	PM	Actividad KLK1	Actividad KLKB1
4	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	401	d	c
5	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497		c
19	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	351		e
20	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	352		e
21	3-[(4-fluorofenil)metil]amino-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo	340		e
23	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	415	d	c
24	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	399		b
25	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-	492	d	b

	il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona			
26	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	481	d	c
46	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	561		d
48	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	523		e
49	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	491		b
50	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	491		d
51	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	507		e
52	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	507		b
53	1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-ilo) fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	586		e
59	ácido 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acético	365	e	c
62	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	469		c
73	3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona	425		e
77	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	471		e
81	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	483	e	c
92	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	465		d
93	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	487		d
94	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	498		c
97	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	479		d
98	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	501		e
100	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513		c
101	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	512		d
102	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	512		d
103	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-	512		d

	dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona			
104	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513		c
105	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	517		e
106	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	517		e
109	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	527		c
113	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	560	d	b
116	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	561		c
117	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	565		e
122	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	529		c
123	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	551		d
125	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	562		c
126	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	562	e	c
131	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	584		b
132	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona	441	e	c
138	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridazin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	533	e	b
140	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	532		b
145	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	568	e	c
149	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	491	e	c
157	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	529		e
160	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	459		b

179	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497		d
182	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	475		c
184	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497		d
194	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	475		b
196	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	497		b
198	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	508		b
201	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	509		b
203	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	513		b
208	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	554		c
210	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	576		d
213	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	587	e	b
214	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	587		b
218	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	609		b
227	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	398		e
229	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	398		e
235	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-[2-(piridin-2-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona	412		d
237	3-[5-(bencilamino)-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il]-1,2-dihidropiridin-2-ona	360		d
238	3-[5-(bencilamino)-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il]-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	452		c
242	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	503	e	b
243	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	525		b
244	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(furan-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	525		b
247	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-	536	e	a

	il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona			
248	3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona	536	e	b
265	1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de 1-[(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)carbonil]ciclopropilmetilo	517		c
266	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridazin-3-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	353		e
267	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	353		e
268	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-fenil-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona	323		e
269	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	393		e
270	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	364		e
271	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	375		e
272	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	405		e
273	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	416		d
274	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	415		c
275	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropan-1-ona	408		e
276	1-[(2-aminofenil)carbonil]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(3-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina	428	d	c
277	1-[(2-aminofenil)carbonil]-N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-amina	399	d	c
278	1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-amina	390		e
279	1-[5-(bencilamino)-4-fluoro-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	352		e
280	1-5-[(furan-2-ilmetil)amino]-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il-2,2-dimetilpropan-1-ona	324		e
281	2,2-dimetil-1-[3-(piridin-2-il)-5-[(tiofen-2-ilmetil)amino]-1H-pirazol-1-il]propan-1-ona	340		e
282	2-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)ciclohexan-1-ol	446	e	c
283	N-(furan-2-ilmetil)-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina	374		e
284	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	432		e
285	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina	425	d	c
286	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-fenoxifenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina	487		e
287	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina	417		d
288	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina	385		d
289	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-amina	390		e
290	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(3-fluoropiridin-2-il)-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-5-amina	443		e

291	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(3-fluoropiridin-2-il)-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-5-amina	403		e
292	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(piridazin-3-il)-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-5-amina	402	e	b
293	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(piridin-2-il)-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-5-amina	401	e	b
294	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-amina	410	e	c
295	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-4-fluoro-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-fenil-1H-pirazol-5-amina	402		e
296	N-bencil-4-fluoro-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-fenil-1H-pirazol-5-amato	401		e
297	4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	481		e
298	4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	507		e

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto tal como se expone expresamente en la Tabla C siguiente.

Tabla C

5

N.º comp	Nombre IUPAC	PM	Actividad KLK1	Actividad KLKB1
7	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ona	325		d
8	N-bencil-1-[(furan-2-il)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	345		c
9	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-fenilpropan-1-ona	383		e
10	N-[(4-fluorofenil)metil]-3-(piridin-2-il)-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	379		c
11	N-[(4-fluorofenil)metil]-3-(piridin-4-il)-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	379		c
12	N-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(morfolin-4-il)carbonil]-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	382		e
13	1-[5-(dimetilamino)-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]propan-1-ona	245		e
14	3-(5-[(4-fluorofenil)metil]sulfanil-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina	420		b
15	1-[(2-metoxifenil)carbonil]-5-(metilsulfanil)-3-(tiofen-2-il)-1H-1,2,4-triazol	331	c	c
16	N-bencil-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(pirimidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	386		b
17	N-bencil-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(pirimidin-5-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	386		b
18	N-bencil-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(pirimidin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	386	d	b
22	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	426	d	a
299	1-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-[(4-fluorofenil)metil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	402		e
300	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	342		d
301	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	353		d
302	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ona	339		d

303	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-feniletan-1-ona	387		c
304	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metilbutan-1-ona	353		d
305	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fenilpropan-1-ona	401		d
306	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-1-ona	339		d
307	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ona	325		d
308	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	353		d
309	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metoxietan-1-ona	341		e
310	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ona	339		d
311	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-feniletan-1-ona	387		c
312	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metilbutan-1-ona	353		d
313	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fenilpropan-1-ona	401		d
314	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-1-ona	339		d
315	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ona	339		d
316	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metilbutan-1-ona	353		e
317	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-1-ona	339		e
318	1-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ona	325		e
319	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	365		d
320	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-1-ona	351		e
321	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-feniletan-1-ona	399		d
322	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metilbutan-1-ona	365		d
323	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fenilpropan-1-ona	414	d	c
324	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-1-ona	351		d
325	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ona	337		d
326	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	365		e
327	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-feniletan-1-ona	399		d
328	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-metilbutan-1-ona	365		e
329	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-fenilpropan-1-ona	414		e
330	1-(5-[(4-metoxifenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-1-ona	351		d
331	1-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(oxolan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona	369		c
332	1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-N-(1,3-tiazol-2-	392	b	d

	ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina			
333	1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-fenil-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	391		e
334	1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-fenil-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	390		d
335	1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-fenil-N-(tiofen-3-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	390		d
336	1-[(furan-2-il)carbonil]-N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	375		c
337	1-[(furan-2-il)carbonil]-N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	375		e
338	1-[(furan-3-il)carbonil]-N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	375		d
339	1-[(furan-3-il)carbonil]-N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	375		e
340	1-[3-(piridin-3-il)-5-[(tiofen-2-ilmetil)amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il]propan-1-ona	313		d
341	1-[4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino)-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-3-il]piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	516		b
342	1-[5-(bencilamino)-3-(furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	324		e
343	1-[5-(bencilamino)-3-(furan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-feniletan-1-ona	358		e
344	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	335		d
345	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-1-ona	321		d
346	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-metilbutan-1-ona	335		d
347	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]butan-1-ona	321		d
348	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]propan-1-ona	307		d
349	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]propan-1-ona	307		d
350	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	335		e
351	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-metilpropan-1-ona	321		c
352	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2-feniletan-1-ona	369		e
353	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-metilbutan-1-ona	335		e
354	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-3-fenilpropan-1-ona	383		e
355	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]butan-1-ona	321		e
356	1-[5-(bencilamino)-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]propan-1-ona	307		e
357	1-[5-(bencilamino)-3-(tiofen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona	340		e
358	1-benzoil-N-[(4-fluorofenil)metil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	373	d	b
359	1-benzoil-N-[(4-fluorofenil)metil]-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	373		b
360	1-benzoil-N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	385	c	c
361	1-benzoil-N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-3-il)-1H-	385	c	c

	1,2,4-triazol-5-amina			
362	1-benzoil-N-bencil-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	355	d	b
363	1-benzoil-N-bencil-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	355		b
364	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N,N-dimetilazetidina-1-sulfonamida	511		a
365	3-(piridin-3-il)-1-[(piridin-3-il)carbonil]-N-(tiofen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	362		c
366	3-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-5-(metilsulfanil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilpiridina	326	c	c
367	N-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	403		c
368	N-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	403		c
369	N-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(furan-2-il)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	363		c
370	N-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(furan-2-il)carbonil]-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	363		c
371	N-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	363		c
372	N-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	363		c
373	N-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	363		e
374	N-[(4-fluorofenil)metil]-1-propil-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	311		e
375	N-[(4-fluorofenil)metil]-3-(piridin-2-il)-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	379		b
376	N-[(4-fluorofenil)metil]-3-(piridin-3-il)-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	379		c
377	N-[(4-fluorofenil)metil]-3-(piridin-3-il)-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	379		b
378	N-[(4-fluorofenil)metil]-3-(piridin-4-il)-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	379		e
379	N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-2-il)-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	391		e
380	N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-2-il)-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	391		c
381	N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-3-il)-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	391		e
382	N-[(4-metoxifenil)metil]-3-(piridin-3-il)-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	391		c
383	N-[(5-clorofuran-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-amina	409		e
384	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-3-(oxan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	463	d	b
385	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(oxan-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	433		b
386	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(oxolan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	419		b
387	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(piperidin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	432	d	a
388	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-[1-(pirrolidina-1-sulfonil)azetidina-3-il]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	537		a
389	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-	510		c

	[4-(morfolin-4-il)fenil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina			
390	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-amina	425		b
391	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(2-metilfenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	410	d	b
392	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-(oxolan-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	379		b
393	N-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-[4-(dimetilamino)fenil]-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	468	d	b
394	N-bencil-1-[(2,6-difluorofenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	391		e
395	N-bencil-1-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	390		b
396	N-bencil-1-[(2-clorofenil)carbonil]-3-(tiofen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	395		b
397	N-bencil-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	385		c
398	N-bencil-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-3-(tiofen-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	390		c
399	N-bencil-1-[(4-clorofenil)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	390		b
400	N-bencil-1-[(furan-2-il)carbonil]-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	345		c
401	N-bencil-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	345		e
402	N-bencil-1-[(furan-3-il)carbonil]-3-(piridin-4-il)-1H-1,2,4-triazol-5-amina	345		d
403	N-bencil-3-(furan-2-il)-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	374		c
404	N-bencil-3-(piridin-2-il)-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	361		c
405	N-bencil-3-(piridin-2-il)-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	361		d
406	N-bencil-3-(piridin-4-il)-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	361		e
407	N-bencil-3-(piridin-4-il)-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-5-amina	361	e	b
408	5-[(4-metilbenceno)amido]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo	260		e
409	5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilato de fenilo	389		e
410	5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilato de propan-2-ilo	355		e
411	3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-3-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo	504		b
412	4-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	532		b
413	5-[(4-fluorofenil)metil]amino-3-(piridin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-1-carboxilato de terc-butilo	369		e

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto tal como se expone expresamente en la Tabla D siguiente.

Tabla D

5

N.º comp	Nombre IUPAC	PM	Actividad KLKB1
414	(3R)-N-[(3-cloro-1H-indol-5-il)metil]-1-[(4-clorofenil)metil]-5-	416	e

	oxopirrolidina-3-carboxamida		
415	(3S)-1-bencil-N-[(3-cloro-1H-indol-5-il)metil]-5-oxopirrolidina-3-carboxamida	382	e
416	(3S)-N-[(3-cloro-1-metil-1H-indol-5-il)metil]-1-[(4-clorofenil)metil]-5-oxopirrolidina-3-carboxamida	430	d
417	(3S)-N-[(3-cloro-1H-indol-5-il)metil]-1-[(2-clorofenil)metil]-5-oxopirrolidina-3-carboxamida	416	d
418	(3S)-N-[(3-cloro-1H-indol-5-il)metil]-1-[(3-clorofenil)metil]-5-oxopirrolidina-3-carboxamida	416	e
419	2-N-[(2R)-5-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-N-(2-fluorofenil)-4-N,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina	378	e
420	2-N-[(2R)-5-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-N-(3-fluorofenil)-4-N,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina	378	e
421	2-N-[(2R)-5-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-N-(4-fluorofenil)-4-N,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina	378	e
422	2-N-[(2S)-5-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-N,6-dimetil-4-N-fenilpirimidin-2,4-diamina	360	e
423	2-N-[(2S)-5-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-N-(2-clorofenil)-4-N,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina	394	d
424	2-N-[(2S)-5-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-N-(3-clorofenil)-4-N,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina	394	e
425	2-N-[(2S)-5-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-4-N-(4-clorofenil)-4-N,6-dimetilpirimidin-2,4-diamina	394	e

Los compuestos descritos en la presente memoria también incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros y mezclas de los compuestos, que incluyen compuestos marcados isotópicamente y marcados con radio. Véase por ejemplo, Goding, 1986, MONOCLONAL ANTIBODIES PRINCIPLES AND PRACTICE; Academic Press, p. 104. Dichos isómeros pueden 5 aislarse por técnicas de resolución estándar, que incluyen por ejemplo, cristalización fraccionaria, cromatografía quiral y similares. Véase por ejemplo, Eliel, E. L. & Wilen S. H., 1993, STEREOCHEMISTRY IN ORGANIC COMPOUNDS; John Wiley & Sons, Nueva York.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria tienen centros asimétricos y pueden 10 darse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereoisómeros individuales, con todas las formas isoméricas así como mezclas de los mismos que se contemplan para su uso en los compuestos y procedimientos descritos en la presente memoria. Los compuestos contemplados para su uso en los compuestos y procedimientos descritos en la presente memoria no incluyen aquellos que de acuerdo con lo que se sabe en la técnica son inestables para su síntesis y/o aislamiento.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos descritos en la presente memoria, ya sean radiactivos o no, 20 están comprendidas en el alcance contemplado.

En algunas realizaciones, los metabolitos de los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para los procedimientos descritos en la presente memoria.

25 En algunas realizaciones, los compuestos contemplados en la presente memoria se proporcionan en forma de un profármaco. El término «profármaco» se refiere a un compuesto que puede convertirse en un compuesto (por ejemplo, un compuesto biológicamente activo) descrito en la presente memoria *in vivo*. Los profármacos pueden ser útiles por diversas razones conocidas en la técnica, que incluyen por ejemplo, facilidad de administración debida, por ejemplo, a una mejora de la biodisponibilidad en administración oral y similares. El profármaco también puede tener 30 solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas en los compuestos biológicamente activos. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto que se administra en forma de éster (es decir, el «profármaco») para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad del agua es perjudicial para la movilidad pero que a continuación se hidroliza metabólicamente en el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Los procedimientos convencionales para la 35 selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en DESIGN OF PRODRUGS (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985), que describen los procedimientos y la preparación de derivados de profármacos

adecuados.

En consecuencia, en algunas realizaciones, los compuestos contemplados en la presente memoria se proporcionan en forma de un éster del profármaco. El término «éster del profármaco» se refiere a derivados de los compuestos descritos en la presente memoria formados por la adición de cualquiera de diversos grupos de formación de éster, por ejemplo, grupos conocidos en la técnica, que son hidrolizados en condiciones fisiológicas. Los ejemplos de grupos éster de profármacos incluyen pivaloiloimetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo, así como otros de dichos grupos conocidos en la técnica, que incluyen un grupo (5-R-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo. Otros ejemplos de grupos éster de profármacos pueden encontrarse, por ejemplo, en T. Higuchi y V. Stella, en «Prodrugs as Novel Delivery Systems», Vol. 14, A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975); y BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN: THEORY AND APPLICATION, editado por E. B. Roche, Pergamon Press: Nueva York, 14-21 (1987) (que proporciona ejemplos de ésteres útiles como profármacos para compuestos que contienen grupos carboxilo). Cada una de las referencias mencionadas anteriormente describe grupos de formación de ésteres que pueden formar ésteres de profármacos.

En algunas realizaciones, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos descritos en la presente memoria útiles para los procedimientos descritos en la presente memoria cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con un reactivo enzimático o químico adecuado.

Algunos compuestos descritos en la presente memoria pueden existir tanto en formas no solvatadas como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y están comprendidas dentro del alcance de los compuestos contemplados. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los compuestos y procedimientos contemplados en la presente memoria y pretenden estar incluidas en el alcance descrito en la presente memoria.

III. Actividades biológicas

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria muestran actividad inhibitoria frente a trombina con actividades $\geq 1 \mu\text{M}$, por ejemplo, de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 μM o incluso más. En algunas realizaciones, los compuestos muestran actividad inhibitoria frente a trombina con actividades de entre 0,1 μM y 1 μM , por ejemplo, aproximadamente de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 μM . En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria muestran actividad inhibitoria frente a trombina con actividades $\leq 0,1 \mu\text{M}$, por ejemplo, de aproximadamente 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 nM. También se contemplan los intervalos de valores que usan una combinación de cualquiera de los valores recogidos en la presente memoria como límites superiores y/o inferiores, por ejemplo 1-10 nM, 10-100 nM, 0,1-1 μM , 1-10 μM , 10-100 μM , 100-200 μM , 200-500 μM o incluso 500-1.000 μM . En algunas realizaciones, la actividad inhibitoria está en el intervalo de aproximadamente 1-10 nM, 10-100 nM, 0,1-1 μM , 1-10 μM , 10-100 μM , 100-200 μM , 200-500 μM o incluso 500-1.000 μM . Debe entenderse que con fines de cuantificación, los términos «actividad», «actividad inhibitoria», «actividad biológica», «actividad de trombina» y similares en el contexto de un compuesto inhibidor descrito en la presente memoria pueden cuantificarse en diversas formas conocidas en la técnica. Salvo que se indique lo contrario, tal como se usa en la presente memoria dichos términos se refieren a IC_{50} en el sentido acostumbrado (es decir, concentración para conseguir la inhibición semimáxima).

La actividad inhibitoria frente a trombina inhibe a su vez el proceso de coagulación sanguínea. En consecuencia, los compuestos descritos en la presente memoria están indicados en el tratamiento o abordaje de trastornos trombóticos. En algunas realizaciones, una dosis o una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria será aquella que sea suficiente para alcanzar una concentración plasmática del compuesto o de su metabolito o metabolitos activos dentro de un intervalo descrito en la presente memoria, por ejemplo, aproximadamente 1-10 nM, 10-100 nM, 0,1-1 μM , 1-10 μM , 10-100 μM , 100-200 μM , 200-500 μM o incluso 500-1.000 μM , preferentemente aproximadamente 1-10 nM, 10-100 nM o 0,1-1 μM . Sin desear verse limitado por ninguna teoría, se cree que dichos compuestos están indicados en el tratamiento o abordaje de trastornos trombóticos.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria muestran actividad inhibitoria frente a KLK1 y KLKB1 con actividades de entre 1 μM y 10 μM , por ejemplo, de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 μM . En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria muestran actividad inhibitoria frente a KLK1 y KLKB1 con actividades $\geq 10 \mu\text{M}$, por ejemplo, aproximadamente 10, 20, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1.000 μM o incluso más. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente

memoria muestran actividad inhibidora frente a KLK1 y KLKB1 con actividades $\leq 1 \mu\text{M}$, por ejemplo, aproximadamente 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 50 nM o incluso menos. También se contemplan los intervalos de valores que usan una combinación de cualquiera de los valores recogidos en la presente memoria como límites superiores y/o inferiores, por ejemplo 1-10 nM, 10-100 nM, 0,1-1 μM , 1-10 μM , 10-100 μM , 100-200 μM , 200-500 μM o incluso 500-1.000 μM . En algunas realizaciones, la actividad inhibidora está en el intervalo de aproximadamente 1-10 nM, 10-100 nM, 0,1-1 μM , 1-10 μM , 10-100 μM , 100-200 μM , 200-500 μM o incluso 500-1.000 μM . Debe entenderse que con fines de cuantificación, los términos «actividad», «actividad inhibidora», «actividad biológica», «actividad KLK1», «actividad KLKB1» y similares en el contexto de un compuesto inhibidor descrito en la presente memoria pueden cuantificarse de diversas formas conocidas en la técnica. Salvo que se indique lo contrario, tal como se usa en la presente memoria dichos términos se refieren a IC_{50} en el sentido acostumbrado (es decir, concentración para alcanzar la inhibición semimáxima).

La actividad inhibidora frente a KLKB1 tiene un efecto en la cascada de coagulación y la respuesta inflamatoria. Así, se ha propuesto que los inhibidores de KLKB1 pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y estados patológicos trombóticos y fibrinolíticos.

En consecuencia, los compuestos descritos en la presente memoria están indicados en el tratamiento o abordaje de diversas de enfermedades o trastornos. En algunas realizaciones, una dosis o una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente memoria será aquella que sea suficiente para conseguir una concentración plasmática del compuesto o de su metabolito o metabolitos activos dentro de un intervalo expuesto en la presente memoria, por ejemplo, de aproximadamente 1-10 nM, 10-100 nM, 0,1-1 μM , 1-10 μM , 10-100 μM , 100-200 μM , 200-500 μM o incluso 500-1.000 μM , preferentemente de aproximadamente 1-10 nM, 10-100 nM o 0,1-1 μM . Sin desear verse limitado por ninguna teoría, se cree que dichos compuestos están indicados en el tratamiento o abordaje de enfermedades asociadas con trombina o caliceína.

IV. Procedimientos de tratamiento y prevención de la enfermedad

Las enfermedades o trastornos relacionados con la caliceína son condiciones biológicas asociadas con o moderadas por caliceína. Incluyen, pero no se limitan a, aquellas condiciones asociadas con vías biológicas que son moderadas por caliceína tisular y plasmática. Un ejemplo de dicha vía es el sistema caliceína-cinina (Moreau, M.E. 2005, *Journal of Pharmacological Sciences*, 99, 6). Las enfermedades o trastornos relacionados con la caliceína incluyen fibrosis, inflamación, trombosis, angioedema hereditario, trastornos cutáneos, cáncer y enfermedades oftálmicas. Las enfermedades oftálmicas incluyen edema macular diabético, retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad.

Edema macular diabético. En modelos de roedores, se ha mostrado que la activación de KLKB1 en el ojo aumenta la permeabilidad vascular retiniana; mientras que la inhibición del sistema caliceína-cinina reduce la filtración retiniana inducida por diabetes e hipertensión. Estos hallazgos sugieren que la activación intraocular de la vía de KLKB1 puede contribuir a una permeabilidad vascular retiniana excesiva que puede llevar a edema macular diabético. Así, la evidencia sugiere que los inhibidores de KLKB1 pueden proporcionar una nueva oportunidad terapéutica para reducir la permeabilidad vascular retiniana (Feener, E. P. 2010, *Curr Diab Rep* 10, 270).

Angioedema hereditario. La ecalantida (Kalbitor) es una proteína recombinante de 60 aminoácido que actúa como un potente inhibidor de KLKB1 reversible (Schneider L, y col. 2007, *J Allergy Clin Immunol*, 120, 416) y ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de ataques agudos de angioedema hereditario (AEH). Así la inhibición de la caliceína plasmática puede ser un tratamiento útil para AEH, y existe un fuerte interés en el desarrollo de inhibidores de caliceína plasmática como terapia para AEH.

Piel. La hiperexpresión de diversas KLK en la piel ha llevado al reconocimiento de que ciertos inhibidores de caliceína pueden ser útiles para ciertas condiciones dermatológicas, que incluyen dermatitis atópica, psoriasis y enfermedades raras de la piel tales como síndrome de Netherton (Freitas y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2012, 22, 6072-6075).

Trombosis. Las enfermedades trombóticas son las indicaciones primarias de inhibición de la trombina, ya que la posición de la trombina en la cascada de coagulación y, a su vez, la importancia de la cascada de coagulación en la progresión de los procesos de coagulación sanguínea. Sin embargo, sin desear verse limitado por ninguna teoría, se cree que la cascada de coagulación en general, y de trombina en particular, es importante en otros diversos estados patológicos.

Se ha descubierto que los compuestos descritos en la presente memoria, por ejemplo, compuestos aromáticos

multisustituídos, muestran acción inhibitora frente a la trombina (factor de coagulación sanguínea activado II; EC 3.4.21.5). Este inhibe a su vez el proceso de coagulación sanguínea.

Esta acción inhibitora es útil en el tratamiento de diversos trastornos trombóticos, tales como enfermedades vasculares agudas tales como síndromes coronarios agudos; tromboembolias venosas, arteriales y cardiogénicas; la prevención de otros estados tales como coagulación intravascular diseminada, u otras condiciones que implican la presencia o la formación potencial de un trombo por coágulo sanguíneo. Otras indicaciones para procedimientos descritos en la presente memoria incluyen las siguientes.

- 10 **Cáncer.** Las calicreínas tisulares (KLK) se subdividen en varios tipos, y han sido investigadas extensamente en la biología del cáncer y la inflamación. Se ha descubierto que varias calicreínas KLK están reguladas por aumento o por disminución en diversos tipos de cáncer, tales como adenocarcinoma de cuello uterino, testicular y de pulmón no microcítico (Caliendo y col. *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 6669). Se ha propuesto que los inhibidores de KLK1 serán útiles en ciertos cánceres.

15

Desde hace tiempo se ha reconocido que la progresión del cáncer está acompañada por trombosis venosa, pero no se ha entendido de qué forma está relacionado con la enfermedad. A partir de varios ensayos clínicos que estudian el tratamiento de VTE, los metaanálisis han mostrado que las heparinas de bajo peso molecular (LMWH) mejoran la supervivencia global en subgrupos de pacientes con cáncer. Véase por ejemplo, Zacharski, L. R. & Lee, A. Y., 2008, *Expert Opin Investig Drugs*, 17:1029-1037; Falanga, A. & Piccioli, A., 2005, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11:403-407; Smorenburg, S. M., y col., 1999, *Thromb Haemost*, 82:1600-1604; Hettiarachchi, R. J., y col., 1999, *Thromb Haemost*, 82:947-952. Este hallazgo se sustanció en posteriores ensayos clínicos que medían específicamente la supervivencia de pacientes con cáncer. Véase por ejemplo, Lee, A. Y. y col., 2005, *J Clin Oncol*, 23:2123-2129; Klerk, C. P. y col., *J Clin Oncol* 2005, 23:2130-2135; Kakkar, A. K., y col., 2004, *J Clin Oncol*, 22:1944-1948; Altinbas, M., y col., 2004, *J Thromb Haemost*, 2:1266-1271.

20

Más recientemente, los investigadores se han centrado en el efecto anticanceroso específico de los ITD. Por ejemplo, se demostró que la heparina prolongaba significativamente la supervivencia de pacientes con cáncer microcítico limitado. Véase por ejemplo, Akl, E. A., y col., 2008, *J Exp Clin Cancer Res*, 27:4. Otros investigadores encontraron que el uso sistémico de argatrobán reducía la masa tumoral y prolongaba el tiempo de supervivencia en modelos de gliomas en ratas que llevaban a la conclusión de que el argatrobán debía considerarse un nuevo producto terapéutico para el glioma, un tipo de cáncer notablemente difícil de tratar. Véase por ejemplo, Hua, Y., y col., 2005, *Acta Neurochir*, Supl. 2005, 95:403-406; Hua, Y., y col., 2005, *J Thromb Haemost*, 3:1917-1923. Muy recientemente, se demostró que el etexilato de dabigatrán, un ITD aprobado recientemente por la FDA (véase por ejemplo, Hughes, B., 2010, *Nat Rev Drug Discov*, 9:903-906) para indicaciones de TVP, inhibía tanto la invasión como la metástasis de tumores de mama malignos. Véase por ejemplo, DeFeo, K. y col., 2010, *Thrombosis Research*, 125 (Suplemento 2): S188-S188; DeFeo, K., y col., 2010, *Cancer Biol Ther*, 10:1001-1008. Así, el tratamiento con etexilato de dabigatrán llevó a una reducción del 50 % en el volumen tumoral a las 4 semanas sin pérdida de peso en ratones tratados. El etexilato de dabigatrán también redujo las células tumorales en la sangre y sus micrometástasis en el 50-60 %. Estos investigadores concluyeron que el etexilato de dabigatrán puede ser beneficioso no sólo para prevenir episodios trombóticos en pacientes con cáncer, sino también como terapia auxiliar para tratar tumores malignos.

30

35

40

Además, la hirudina y la LMWH nadroparina redujeron muy sustancialmente el número de metástasis pulmonares cuando se administraron antes de la inoculación de células cancerosas. Véase por ejemplo, Hu, L., y col., 2004, *Blood*, 104:2746-51.

45

Se ha encontrado que el inhibidor de trombina *de novo* d-Arg-Oic-Pro-d-Ala-Phe(p-Me) bloquea la invasión estimulada por la trombina de la línea celular de cáncer de próstata PC-3 de una forma dependiente de la concentración. Véase por ejemplo, Nieman, M. T., y col., 2008, *J Thromb Haemost*, 6:837-845. Se observó una tasa reducida de crecimiento tumoral en ratones a los que se administró una dosis con el pentapéptido a través de su agua potable. Los ratones mostraron también una reducción de varias veces el tamaño tumoral y una reducción del peso total del tumor en comparación con un ratón no tratado. El estudio al microscopio de los tumores tratados mostró un número reducido de grandes vasos sanguíneos concluyendo así que el pentapéptido interfirió con la angiogénesis tumoral. Nieman, M. T., y col., *Thromb Haemost*, 104:1044-8.

50

55

A la luz de estos estudios y otros relacionados, se sugiere que los anticoagulantes influyen en la metástasis tumoral; es decir, los procesos de angiogénesis, adhesión de células cancerosas, migración e invasión. Véase por ejemplo, Van Noorden, C. J., y col., 2010, *Thromb Res*, 125 Supl 2:S77-79.

60

Fibrosis. Las calicreínas son un subgrupo de serina proteasas, divididas en calicreína plasmática (KLKB1) y calicreínas tisulares. La KLKB1 libera cininas (bradicinina y calidina) de los cininógenos, péptidos responsables de la regulación de la presión arterial y la activación de la inflamación. En la vía de activación de contacto de la cascada de coagulación, KLKB1 ayuda a la conversión del factor XII en factor XIIa (Keel, M.; Trentz, O. *Injury* 2005, 36, 691-709). El factor XIIa convierte FXI en FXIa, que a su vez activa FIX, que con su cofactor FVIIIa forma el complejo de tenasa, que finalmente activa FX en FXa. En la parte de fibrinólisis de la cascada de coagulación, KLKB1 sirve para convertir el plasminógeno en plasmina. Así, se ha propuesto que los inhibidores de KLKB1 pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades y estados patológicos trombóticos y fibrinolíticos (patente de EE. UU. n.º 7.625.944; Bird y col. *Thrombosis and Hemostasis* 2012, 107, 1141).

Varios estudios han mostrado la utilidad de la terapia anticoagulante en los trastornos fibróticos. Por ejemplo, en un modelo de rata de lesión hepática crónica inducida por CCl₄, el ITD SSR182289 redujo significativamente la fibrogénesis hepática después de 7 semanas de administración. Se realizaron observaciones similares en otros estudios usando las LMWH nadroparina, tinzaparina, enoxaparina y dalteparina sódica. Véase por ejemplo, Duplantier, J. G., y col., 2004, *Gut*, 53:1682-1687; Abdel-Salam, O. M., y col., 2005, *Pharmacol Res*, 51:59-67; Assy, N., y col., 2007, *Dig Dis Sci*, 52:1187-1193; Abe, W., y col., 2007, *J Hepatol*, 46:286-294. Así un inhibidor de trombina como anticoagulante puede ser útil en el tratamiento de enfermedades fibrinolíticas.

En otro ejemplo, el ITD melagatrán redujo enormemente la lesión por reperusión isquémica en un modelo de trasplante de riñón en el gran cerdo blanco. Esto condujo a una mejora muy sustancial en la supervivencia de injertos renales a los 3 meses. Véase por ejemplo, Favreau, F., y col., 2010, *Am J Transplant*, 10:30-39.

Estudios recientes han demostrado que en un modelo de ratón inducido por bleomicina de la fibrosis pulmonar, el tratamiento con etexilato de dabigatrán redujo episodios profibróticos importantes en fibroblastos pulmonares, que incluyen la producción de factor de crecimiento de tejido conjuntivo y colágeno. Véase por ejemplo, Silver, R. M., y col., 2010, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181:A6780; Bogatkevich, G. S., y col., 2009, *Arthritis Rheum*, 60:3455-3464.

Las anteriores evidencias experimentales apuntan a una estrecha relación entre trombina y fibrosis y sugieren nuevas oportunidades terapéuticas para fibrosis usando inhibidores de la trombina. Véase por ejemplo, Calvaruso, V., y col., 2008, *Gut*, 57:1722-1727; Chambers, R. C., 2008, *Br J Pharmacol*, 153 Suppl 1:5367-378; Chambers, R. C. & Laurent, G. J., 2002, *Biochem Soc Trans*, 30:194-200; Howell, D. C., y col., 2001, *Am J Pathol*, 159:1383-1395.

Inflamación. La calicreína se ha relacionado desde hace tiempo con la inflamación (Clements, J.A. *The Molecular Biology of the Kallikreins and Their Roles in Inflammation*, Academic Press: San Diego, CA, 1997; Vol. 5). Existe la evidencia experimental de que la KLKB1 está asociada con septicemia y artritis inflamatoria (Colman, R.W., 1998, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 16: 365). Así un inhibidor de KLKB1 puede ser útil en el tratamiento de condiciones inflamatorias asociadas con el sistema calicreína-cinina, tales como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal.

Degeneración macular relacionada con la edad. La KLK1 se ha relacionado con el crecimiento de los vasos sanguíneos moderado por la vía de VEGF (Miura S., 2003, *Hypertension*, 41, 1118). La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) está asociada con la proliferación de vasos sanguíneos anómalos y expresión de VEGF (Lopez, P.F., 1996, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 37, 855). Así, los inhibidores de KLK1 se han propuesto para el tratamiento de DMRE (patente de EE. UU. n.º 20120264798; Ferrara, N., 2000, *Current Opinion in Biotechnology*, 11, 617).

Enfermedad de Alzheimer. Experimentos muy recientes confirman altos niveles de trombina en las células endoteliales encefálicas de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Mientras los niveles de trombina «normales» se han relacionado con funciones reguladoras del SNC, la acumulación de trombina en el encéfalo es tóxica. Se ha encontrado también que el inhibidor de trombina neural Proteasa Nexina 1 (PN-1) está reducido de forma significativa en el encéfalo en la enfermedad de Alzheimer, a pesar del hecho de que los niveles de ARNm de PN-1 no cambian. Estas observaciones han llevado a algunos investigadores a sugerir que la reducción de trombina residente en el SNC demostrará utilidad en el tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer (EA). Véase por ejemplo, Vaughan, P. J., y col., 1994, *Brain Res*, 668:160-170; Yin, X., y col., 2010, *Am J Pathol*, 176:1600-1606; Akiyama, H., y col., 1992, *Neurosci Lett*, 146:152-154.

Esclerosis múltiple. Los investigadores mostraron que el tratamiento con hirudina en un modelo animal de esclerosis múltiple (EM) mostró una mejora muy sustancial en la gravedad de la enfermedad. Véase por ejemplo, Han, M. H., y col., 2008, *Nature*, 451:1076-1081. Se obtuvieron resultados similares después del tratamiento con

- heparina (un ITD) y sulfato de dermatano, otro inhibidor de la coagulación. Véase por ejemplo, Chelmicka-Szorc, E. & Arnason, B. G., 1972, *Arch Neurol*, 27:153-158; Inaba, Y., y col., 1999, *Cell Immunol*, 198:96-102. Otra evidencia muestra que la antitrombina III presente en la naturaleza tiene efectos antiinflamatorios en enfermedades tales como la endotoxemia y otras condiciones relacionadas con la septicemia. Véase por ejemplo, Wiedermann, C. J. &
- 5 Romisch, J., 2002, *Acta Med Austriaca*, 29:89-92. Los inhibidores de la trombina presentes en la naturaleza se sintetizan supuestamente *in situ* y tienen papeles protectores en la inflamación del SNC. Por tanto, la inhibición de la trombina terapéutica se ha propuesto como un posible tratamiento de la EM. Véase por ejemplo, Luo, W., y col., 2009, En: *THROMBIN*, Maragoudakis, M. E.; Tsopanoglou, N. E., Ed. Springer Nueva York: 2009; pág. 133-159.
- 10 **Dolor.** En un modelo de dolor en ratas con lesión parcial del nervio ciático, la hirudina intratecal impidió el desarrollo de dolor neuropático y contuvo las respuestas dolorosas durante 7 días. Los investigadores encontraron que después de la lesión, el dolor neuropático estaba mediado por la generación de trombina, que a su vez activaba el receptor PAR-1 en la médula espinal. La hirudina inhibió la generación de trombina y finalmente condujo al alivio del dolor. Véase por ejemplo, Garcia, P. S., y col., 2010, *Thromb Haemost*, 103:1145-1151; Narita, M., y col., 2005, *J*
- 15 *Neurosci*, 25:10000-10009. Los investigadores postulan que la trombina y los PAR intervienen no sólo como parte de la cascada de coagulación, sino en la inflamación, la nocicepción y el neurodesarrollo. El desarrollo de un ITD para intersecar una farmacología no aprovechada conducirá a productos terapéuticos contra el dolor distintos de los opioides y los AINE, cuyos inconvenientes están bien documentados. Véase por ejemplo, Garcia 2010, *Id*.
- 20 En consecuencia en la presente memoria se describe también un procedimiento para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto necesitado del mismo. El procedimiento incluye la administración de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (V), (VI) o (VII) tal como se describe en la presente memoria, un compuesto tal como se indica en la Tabla A, B, C o D, una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo o una composición farmacéutica del mismo, a un sujeto necesitado del mismo en una cantidad efectiva para tratar la
- 25 enfermedad o trastorno. Los términos «cantidad terapéuticamente efectiva», «cantidad efectiva para tratar», «cantidad efectiva para prevenir» y similares se refieren a aquella cantidad de fármaco o agente farmacéutico (por ejemplo, compuesto o composición farmacéutica descritos en la presente memoria) que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo analizado por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico.
- 30 Los compuestos útiles para procedimientos descritos en la presente memoria incluyen los compuestos indicados en las Fórmulas (V), (VI) o (VII) y los compuestos indicados en las Tablas A, B, C o D anteriores.
- En algunas realizaciones, las enfermedades o trastornos son enfermedades fibrinolíticas. En algunas realizaciones
- 35 la enfermedad es un trastorno fibrótico. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer. En algunas realizaciones, las enfermedades son enfermedades inflamatorias. En algunas realizaciones la enfermedad es septicemia. En algunas realizaciones la enfermedad es artritis inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad es edema macular diabético. En algunas realizaciones, la enfermedad es angioedema hereditario. En algunas realizaciones, la enfermedad es retinopatía diabética. En algunas realizaciones, la enfermedad es degeneración
- 40 macular relacionada con la edad. En algunas realizaciones, las enfermedades son diversas enfermedades de la piel que incluyen dermatitis atópica, psoriasis y enfermedades de la piel raras, tales como síndrome de Netherton. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la enfermedad es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la enfermedad es dolor.
- 45 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer microcítico limitado. En algunas realizaciones, el cáncer es un glioma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama maligno. En algunas realizaciones, el cáncer es una micrometástasis. En algunas realizaciones, la micrometástasis es de la sangre o el hígado. En algunas realizaciones, el cáncer es una metástasis pulmonar. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata.
- 50 En la presente memoria se describe también un procedimiento para prevenir una enfermedad o trastorno en un sujeto. El procedimiento incluye la administración de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (V), (VI) o (VII) tal como se describe en la presente memoria, el compuesto tal como se indica en cualquier de Tabla A, B, C o D en la presente memoria, una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, o una
- 55 composición farmacéutica del mismo, a un sujeto necesitado del mismo en una cantidad efectiva para prevenir la enfermedad o trastorno.

V. Ensayos

- 60 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden someterse a ensayo, por diversos procedimientos

conocidos en la técnica y descritos en la presente memoria, para inhibición de la actividad biológica, por ejemplo, la actividad de proteasa, de diversas proteínas, por ejemplo, trombina, KLKB1 y KLK1.

La actividad de la calicreína KLKB1 referida en la presente memoria (por ejemplo, Tablas B, C, y D) se obtuvo del modo siguiente. La proteína KLKB1 humana se obtuvo de Enzyme Research Labs. El sustrato cromógeno S-2302 se obtuvo de DiaPharma. La KLKB1 se sometió a ensayo en tampón que contenía Tris 0,05 M (pH 7,4), NaCl 0,01 M y PEG-8000 al 0,2 % p/v. La concentración final de enzima usada fue 3 nM de KLKB1. La concentración final de sustrato usada fue 250 μ M de S-2302 para KLKB1. Todos los ensayos se realizaron en placas de microvaloración de 96 pocillos a temperatura ambiente (t.a.). La enzima y el inhibidor se preincubaron durante 10 minutos y a continuación se añadió el sustrato y se leyó a 405 nm en un espectrofotómetro SpectraMax Plus (Molecular Devices). Los valores IC₅₀ del inhibidor se determinaron añadiendo compuesto de prueba como diluciones en serie tres veces de diez puntos en solución de tampón, tal como se conoce en la técnica. La placa se leyó a 10 minutos después de añadir el sustrato. La IC₅₀ se calculó representando gráficamente el porcentaje (%) de inhibición frente a la concentración del compuesto y ajustando los datos a una curva sigmoidea de cuatro parámetros restringida, tal como se conoce en la técnica.

La actividad de la calicreína KLK1 referida en la presente memoria (por ejemplo, Tablas B y C) se obtuvo del modo siguiente. La calicreína tisular (KLK1) recombinante humana se obtuvo de R&D Systems. Pro-Phe-Arg-AMC (I-1295). El sustrato se obtuvo de Bachem. La enzima KLK1 se activa incubando 0,5 mg/ml de KLK1 combinado con 0,1 μ g/ml de termolisina en un tampón de Tris 0,05 M (pH 7,5), NaCl 0,15 M y CaCl₂ 0,01 M durante una hora a 37 °C. A continuación se desactiva la termolisina con la adición de partes iguales de solución de 1, 10 fenantrolina 20 M en agua. A continuación se añade la solución de KLK1 activada a tampón CHES (CHES 0,05 M, NaCl 0,15 M, CaCl₂ 0,01 M, pH 10) para una concentración final de 5 nM junto con el artículo de prueba y se incuba durante 10 minutos. A continuación se añade el sustrato a una concentración de 2,75 μ M. La activación del sustrato se lee 10 minutos después de añadir el sustrato usando un lector de placas multifunción Synergy H1 (Biotek) programado con una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 480 nm. La respuesta del inhibidor se estableció añadiendo compuesto de prueba como diluciones en serie tres veces de diez puntos, tal como se conoce en la técnica. La IC₅₀ se calculó representando gráficamente el porcentaje (%) de inhibición con respecto a la concentración del compuesto y ajustando los datos a una curva sigmoidea de cuatro parámetros restringida, tal como se conoce en la técnica.

La actividad de trombina referida en la presente memoria (por ejemplo, Tabla A) se obtuvo del modo siguiente. La trombina humana se obtuvo de Haematologic Technologies Inc. El sustrato cromógeno S-2238 se obtuvo de DiaPharma. La trombina se sometió a ensayo en tampón que contenía Tris 0,05 M (pH 7,4), NaCl 0,015 M y PEG-8000 al 0,01 %. La concentración final de enzima usada fue 3 nM de trombina. La concentración final de sustrato usada fue 125 μ M de S-2238 para trombina. Todos los ensayos se realizaron en placas de microvaloración de 96 pocillos a temperatura ambiente (t.a.). La enzima y el inhibidor se preincubaron durante 10 minutos y a continuación se añadió el sustrato y se leyó a 405 nm en un espectrofotómetro SpectraMax Plus (Molecular Devices). Los valores de IC₅₀ del inhibidor se determinaron añadiendo compuesto de prueba en forma de diluciones en serie tres veces de diez puntos en solución de tampón, tal como se conoce en la técnica. La placa se leyó a 10 minutos después de añadir el sustrato. El IC₅₀ se calculó representando gráficamente el porcentaje (%) de inhibición con respecto a la concentración del compuesto y ajustando los datos a una curva sigmoidea de cuatro parámetros restringida, tal como se conoce en la técnica.

VI. Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto es un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (V), (VI) o (VII) tal como se describe en la presente memoria, un compuesto tal como se indica en la Tabla A, B, C o D en la presente memoria, o una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto se indica en la Tabla A, B, C o D en la presente memoria.

El término «sales farmacéuticamente aceptables» pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes en particular encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición básica pueden obtenerse por contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea neta o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición básica farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición ácida pueden obtenerse por contacto

- de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea neta o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y
- 5 similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge y col., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, 66, 1-19).
- 10 Algunos compuestos específicos descritos en la presente memoria contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición básica o ácida.

- Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como sales, por ejemplo con ácidos farmacéuticamente aceptables. En consecuencia, los compuestos contemplados en la presente memoria incluyen
- 15 dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos que incluyen mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por procedimientos conocidos para los expertos en la materia.
- 20 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente por puesta en contacto de la sal con una base o ácido y aislamiento del compuesto progenitor de la forma convencional. La forma progenitora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

- Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores, donde está presente un grupo básico o
- 25 ácido en la estructura, se incluyen también dentro del alcance de los compuestos contemplados en la presente memoria. Cuando está presente un sustituyente ácido, tal como $\text{-NHSO}_3\text{H}$, -COOH y -P(O)(OH)_2 , puede formarse la sal de amonio, sodio, potasio, calcio y similares, para su uso como forma de dosificación. Los grupos básicos, tales como radicales amino o heteroarilo básicos, o sales de piridilo y ácidas, tales como clorhidrato, bromhidrato, acetato, maleato, palmoato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y similares, pueden usarse como forma de dosificación.
- 30 Además, en las realizaciones donde está presente R-COOH , pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, metilo, etilo, terc-butilo, pivaloiloimetilo y similares, y los ésteres conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para su uso como formulaciones de profármacos o liberación sostenida.

35

A. Formulaciones

- Los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse y administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación oftálmica, oral, parenteral y tópica. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden
- 40 administrarse mediante gotas oculares. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por inyección (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intravítrea, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal). De este modo, los compuestos descritos en la presente memoria también pueden administrarse por inyección intravítrea. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, intranasal. Además, los compuestos descritos en la presente memoria
- 45 pueden administrarse por vía transdérmica. También se contempla que pueden usarse múltiples vías de administración (por ejemplo, intramuscular, oral, ocular) para administrar los compuestos descritos en la presente memoria.

- En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse en composiciones
- 50 farmacéuticas líquidas para administración ocular. La composición para uso ocular puede contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo de agentes de tamponamiento, agentes de solubilización, agentes de coloración, agentes potenciadores de la viscosidad y agentes de conservación con el fin de producir preparaciones farmacéuticamente elegantes y convenientes.

- 55 En algunas realizaciones, la composición para uso ocular puede contener conservantes para protección frente a contaminación microbiológica, que incluyen cloruro de benzalconio y/o EDTA. Otros posibles conservantes incluyen alcohol bencílico, parabenos de metilo, parabenos de propilo y clorobutanol. Preferentemente, un conservante, o combinación de conservantes, se empleará para impartir protección microbiológica además de protección frente a la oxidación de componentes.

60

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por vía oral en forma de comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, tabletas, pastillas, polvos, gránulos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires. La composición para uso oral puede contener uno o más agentes seleccionados de entre el grupo de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de producir

- 5 preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al gusto. En consecuencia, se proporcionan también composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más compuestos descritos en la presente memoria.

- En algunas realizaciones, los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio, carboximetilcelulosa o fosfato de sodio; (2) agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico; (3) agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y (4) agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Estos comprimidos pueden estar no recubiertos o recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el aparato gastrointestinal y con ello proporcionar una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

- Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos en la presente memoria, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración de comprimidos o un material de encapsulación.

- 25 Un compuesto descrito en la presente memoria, en forma de un compuesto libre o un profármaco, metabolito, análogo, derivado, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, puede administrarse, para aplicación *in vivo*, parenteralmente por inyección o por perfusión gradual con el tiempo. La administración puede ser intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intracavitaria o transdérmica. Para estudios *in vitro* los compuestos pueden añadirse o disolverse en un tampón biológicamente aceptable adecuado y añadirse a una célula o tejido.

- 30 En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de aglutinación necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

- 35 Los polvos y comprimidos contienen preferentemente del 5 % al 70 % del compuesto activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, mantequilla de cacao y similares. El término «preparación» pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulación con un vehículo que proporciona una cápsula donde el componente activo con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está así en asociación con él. De forma similar, se incluyen sellos y tabletas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y tabletas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral.

- Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o mantequilla de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en la misma, por ejemplo por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes del tamaño conveniente, se deja enfriar y por tanto solidificar.

- Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, pueden formularse preparaciones líquidas en solución en solución de polietilenglicol acuosa.

- Cuando se necesita o se desea aplicación parenteral, las mezclas especialmente adecuadas para los compuestos descritos en la presente memoria son soluciones estériles inyectables, preferentemente soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantes, que incluyen supositorios. En particular, los vehículos para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de dextrosa, solución salina, agua pura, etanol, glicerol, propilenglicol, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, polímeros de bloque de polioxietileno y similares. Las ampollas son dosificaciones unitarias cómodas. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden incorporarse también en liposomas o administrarse mediante bombas o parches transdérmicos. Las mezclas farmacéuticas adecuadas para su uso en las composiciones y procedimientos farmacéuticos descritos en la presente

memoria incluyen los descritos, por ejemplo, en PHARMACEUTICAL SCIENCES (17ª ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) y el documento WO 96/05309.

En algunas realizaciones, las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas estériles. Los ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, que incluyen solución salina y medio tamponado. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, vehículos intravenosos de Ringer lactados que incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (como los basados en dextrosa de Ringer) y similares. Los conservantes y otros aditivos también pueden estar presentes como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes de quelación, factores de crecimiento y gases inertes y similares.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizadores y agentes espesantes adecuados de acuerdo con lo que se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes del uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, sabores, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes de solubilización y similares.

La preparación farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o tableta en sí, o puede estar en un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

La cantidad de componente activo en una preparación en dosis unitaria puede variarse o ajustarse de 0,1 mg a 10.000 mg, más normalmente de 1,0 mg a 1.000 mg, muy normalmente de 10 mg a 500 mg, de acuerdo con la aplicación en particular y con la potencia del componente activo. Si se desea, la composición puede contener también otros agentes terapéuticos compatibles.

Algunos compuestos pueden tener solubilidad limitada en agua y por tanto pueden requerir un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Dichos codisolventes incluyen: Polisorbato 20, 60 y 80; Pluronic F-68, F-84 y P-103; ciclodextrina; y aceite de ricino polioxilo 35. Dichos codisolventes se emplean normalmente en un nivel de entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 2 % en peso.

Puede ser deseable una viscosidad mayor que la de las soluciones acuosas simples para reducir la variabilidad en la dispensación de las formulaciones, para reducir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de formulación y/o para mejorar de otro modo la formulación. Dichos agentes de formación de viscosidad incluyen, por ejemplo, polialcohol vinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sulfato de condroitina y sales del mismo, ácido hialurónico y sales del mismo, y combinaciones de lo anterior. Dichos agentes se emplean normalmente en un nivel de entre aproximadamente el 0,01 % y aproximadamente el 2 % en peso.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden incluir además componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Dichos componentes incluyen alto peso molecular, polímeros mucomiméticos aniónicos, polisacáridos de gelificación y sustratos de vehículos farmacológicos finamente divididos. Estos componentes se abordan en mayor detalle en las patentes de EE. UU. n.º 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; y 4.861.760.

Mediante el presente documento, se proporcionan procedimientos para mejorar la cicatrización de heridas y para mediar en la reparación tisular (que incluye tratamiento de enfermedad vascular coronaria y periférica). De acuerdo con estos procedimientos, un sujeto que tiene una herida o necesita una reparación tisular es tratado en el lugar de la herida o el tejido dañado o es tratado sistémicamente, con un compuesto descrito en la presente memoria en

forma de un compuesto libre o un profármaco, metabolito, análogo, derivado, solvato o sal farmacéuticamente aceptable.

- En general, los términos «que trata», «tratamiento» y similares se usan en la presente memoria con el significado de
- 5 que afectan a un sujeto, tejido o célula para obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una enfermedad o trastorno o un signo o síntoma del mismo, y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa para un trastorno y/o un efecto adverso atribuible a él. «Tratamiento» tal como se usa en la presente memoria cubre cualquier tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en un vertebrado, un mamífero, en particular un ser humano, e incluye: (a) prevención
- 10 de que se produzca la enfermedad o trastorno en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad o trastorno, al que todavía no se le ha diagnosticado que lo tiene; (b) inhibición de la enfermedad o trastorno, es decir, detención de su desarrollo; o (c) alivio o mejoría de la enfermedad o trastorno, es decir, inducción de la regresión de la enfermedad o trastorno.
- 15 Se proporcionan varias composiciones farmacéuticas útiles para mejorar ciertas enfermedades y trastornos. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con una realización se preparan formulando un compuesto descrito en la presente memoria en forma de un compuesto libre o un profármaco, metabolito, análogo, derivado, solvato o sal farmacéuticamente aceptable, en solitario o de forma conjunta con otros agentes farmacéuticos, adecuados para su administración a un sujeto usando vehículos, excipientes y aditivos o adyuvantes. Los vehículos o adyuvantes
- 20 usados frecuentemente incluyen carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteína de la leche, gelatina, almidón, vitaminas, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, polietilenglicoles y disolventes, tales como agua estéril, alcoholes, glicerol y alcoholes polihídricos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes.
- 25 Los conservantes incluyen antimicrobianos, antioxidantes, agentes de quelación y gases inertes. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones acuosas, excipientes no tóxicos, que incluyen sales, conservantes, tampones y similares, tal como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª ed. Easton: Mack Publishing Co., 1405-1412, 1461-1487 (1975) y The National Formulary XIV, 14ª ed. Washington: American Pharmaceutical Association (1975). El pH y la concentración exacta de los diversos
- 30 componentes de la composición farmacéutica se ajustan de acuerdo con técnicas rutinarias en la técnica. Véase por ejemplo, Goodman y Gilman (eds.), 1990, THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS (7ª ed.).

Las composiciones farmacéuticas se preparan y administran preferentemente en dosis unitarias. Las dosis unitarias sólidas son comprimidos, cápsulas y supositorios. Para el tratamiento de un sujeto, dependiendo de la actividad del

35 compuesto, la forma de administración, la naturaleza y gravedad de la enfermedad o el trastorno, la edad y el peso corporal del sujeto, pueden usarse diferentes dosis diarias.

Sin embargo en ciertas circunstancias, pueden ser apropiadas dosis diarias mayores o menores. La administración de la dosis diaria puede realizarse por administración única en forma de una dosis unitaria individual o incluso varias

40 dosis unitarias pequeñas y también por administraciones múltiples de dosis subdivididas en intervalos específicos.

Las composiciones farmacéuticas contempladas en la presente memoria pueden administrarse de forma local o sistémica en una dosis terapéuticamente efectiva. Las cantidades efectivas para su uso dependerán, naturalmente, de la gravedad de la enfermedad o trastorno y del peso o estado general del sujeto. Normalmente, las dosificaciones

45 usadas *in vitro* pueden proporcionar una guía útil sobre las cantidades útiles para administración *in situ* de la composición farmacéutica, y los modelos animales pueden usarse para determinar dosificaciones efectivas para el tratamiento de trastornos particulares.

Se describen diversas consideraciones, por ejemplo, en Langer, 1990, *Science*, **249**: 1527; Goodman and Gilman's

50 (eds.), 1990, *Id.*. Las dosificaciones para administración parenteral de agentes farmacéuticos activos pueden convertirse en dosificaciones correspondientes para administración oral multiplicando las dosificaciones parenterales por factores de conversión apropiados. En cuanto a las aplicaciones generales, la dosificación parenteral en mg/mL multiplicado 1,8 = la dosificación oral correspondiente en miligramos («mg»). En cuanto a las aplicaciones en oncología, la dosificación parenteral en mg/mL multiplicado por 1,6 = la dosificación oral correspondiente en mg. Un

55 adulto medio pesa aproximadamente 70 kg. Véase por ejemplo, Miller-Keane, 1992, *ENCYCLOPEDIA & DICTIONARY OF MEDICINE, NURSING & ALLIED HEALTH*, 5ª Ed., (W. B. Saunders Co.), pág. 1708 y 1651.

El procedimiento por el que el compuesto descrito en la presente memoria puede administrarse para uso oral estaría, por ejemplo, en una cápsula de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido

60 inerte o una cápsula de gelatina blanda, donde el ingrediente activo se mezcla con una mezcla de codisolventes, tal

como PEG 400 que contiene Tween-20. Un compuesto descrito en la presente memoria también puede administrarse en forma de una solución o suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. El compuesto puede administrarse generalmente por vía intravenosa o como una dosis oral de 0,1 mg a 20 mg/kg suministrada, por ejemplo, cada 3-12 horas.

5 Las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. Pueden estar también en forma de cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

10 Las suspensiones acuosas contienen normalmente los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensión acuosa. Dichos excipientes pueden ser (1) agente de suspensión tal como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; (2) agente de dispersión o humectación que puede ser (a) fosfátido presente en la naturaleza tal como lecitina; (b) un producto de condensación de un óxido de óxido con un ácido graso, por ejemplo, 15 estearato de polioxietileno; (c) un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol; (d) un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o (e) un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo 20 monooleato de polioxietileno sorbitano.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando los agentes de dispersión y humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación 25 inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijado blando que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. 30 Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Un compuesto descrito en la presente memoria también puede administrarse en forma de composiciones oftálmicas aplicadas al ojo de forma tópica, preferentemente en forma de gotas oculares. Un compuesto descrito en la presente memoria puede también administrarse en forma de inyección intravítrea.

35 Un compuesto descrito en la presente memoria también puede administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura corriente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen mantequilla de cacao y polietilenglicoles.

40 Los compuestos descritos en la presente memoria tal como se usa en los procedimientos descritos en la presente memoria también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

45 Para uso tópico se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos descritos en la presente memoria.

Además, algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden formar solvatos con agua o 50 disolventes orgánicos comunes. Dichos solvatos están comprendidos dentro del alcance de los procedimientos contemplados en la presente memoria.

B. Dosificaciones efectivas

55 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria incluyen composiciones donde el ingrediente activo está contenido en una cantidad terapéuticamente efectiva, es decir, en una cantidad efectiva para conseguir su objetivo pretendido. La cantidad efectiva real para una aplicación en particular dependerá, entre otros, de la condición que se trata.

60 La dosificación y la frecuencia (dosis únicas o múltiples) del compuesto administrado pueden variar dependiendo de

diversos factores, que incluyen vía de administración; tamaño, edad, sexo, estado de salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y extensión de los síntomas de la enfermedad que se trata (por ejemplo, si la enfermedad responde a la inhibición de trombina, KLK1 y/o KLKB1); presencia de otras enfermedades u otros problemas relacionados con la salud; clase de tratamiento concurrente; y complicaciones de cualquier enfermedad o régimen terapéutico. En conjunción con los procedimientos y compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse otros regímenes o agentes terapéuticos.

Para cualquier compuesto descrito en la presente memoria, la cantidad terapéuticamente efectiva puede determinarse inicialmente a partir de diversas técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, caracterización bioquímica de la inhibición de enzima (trombina, KLK1 o KLKB1), ensayos de cultivo celular y similares. Las concentraciones objeto serán aquellas concentraciones del compuesto o compuestos activos que sean capaces de reducir la actividad enzimática tal como se mide, por ejemplo, usando los procedimientos descritos.

Las cantidades terapéuticamente efectivas para su uso en seres humanos pueden determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, puede formularse una dosis para seres humanos para conseguir una concentración que se haya determinado como efectiva en animales. La dosificación en seres humanos puede ajustarse supervisando la inhibición enzimática y ajustando la dosificación en el sentido ascendente o descendente, tal como se describe anteriormente.

Las dosificaciones pueden modificarse dependiendo de los requisitos del paciente y del compuesto que se emplea. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de los procedimientos descritos en la presente memoria, debería ser suficiente para influir en una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente con el tiempo. El tamaño de la dosis se determinará también por la existencia, la naturaleza y la magnitud de cualquier efecto secundario adverso. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más bajas, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto.

Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En algunas realizaciones de un procedimiento descrito en la presente memoria, el intervalo de dosificación es del 0,001 % al 10 % p/v. En algunas realizaciones, el intervalo de dosificación es del 0,1 % al 5 % p/v.

Las cantidades e intervalos de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado efectivos para la indicación clínica en particular que se trata. Así se proporcionará un régimen terapéutico que está proporcionado con la gravedad del estado patológico del individuo.

Mediante el uso de las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria, puede planificarse un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico efectivo que no produzca una toxicidad sustancial y siga siendo totalmente efectivo para tratar los síntomas clínicos mostrados por el paciente en particular. Esta planificación debería implicar la elección cuidadosa del compuesto activo considerando factores tales como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

En consecuencia, en algunas realizaciones, los niveles de dosificación de los compuestos descritos en la presente memoria tal como se usa en los presentes procedimientos son, por ejemplo, del orden aproximadamente de 0,1 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal, con un peso medio de los adultos de 70 kilogramos, con un intervalo de dosificación preferido de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 20 mg por kilogramo de peso corporal al día (de aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 1,4 g por paciente al día). La cantidad del compuesto descrito en la presente memoria que puede combinarse con los materiales del vehículo para producir una dosificación única variará dependiendo del hospedador tratado y del modo de administración en particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 500 mg a 1 g de un compuesto descrito en la presente memoria con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 al 95 % de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán generalmente de aproximadamente 0,1 mg a 500 mg de un compuesto descrito en la presente memoria.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad en particular sometida a terapia.

60 C. Toxicidad

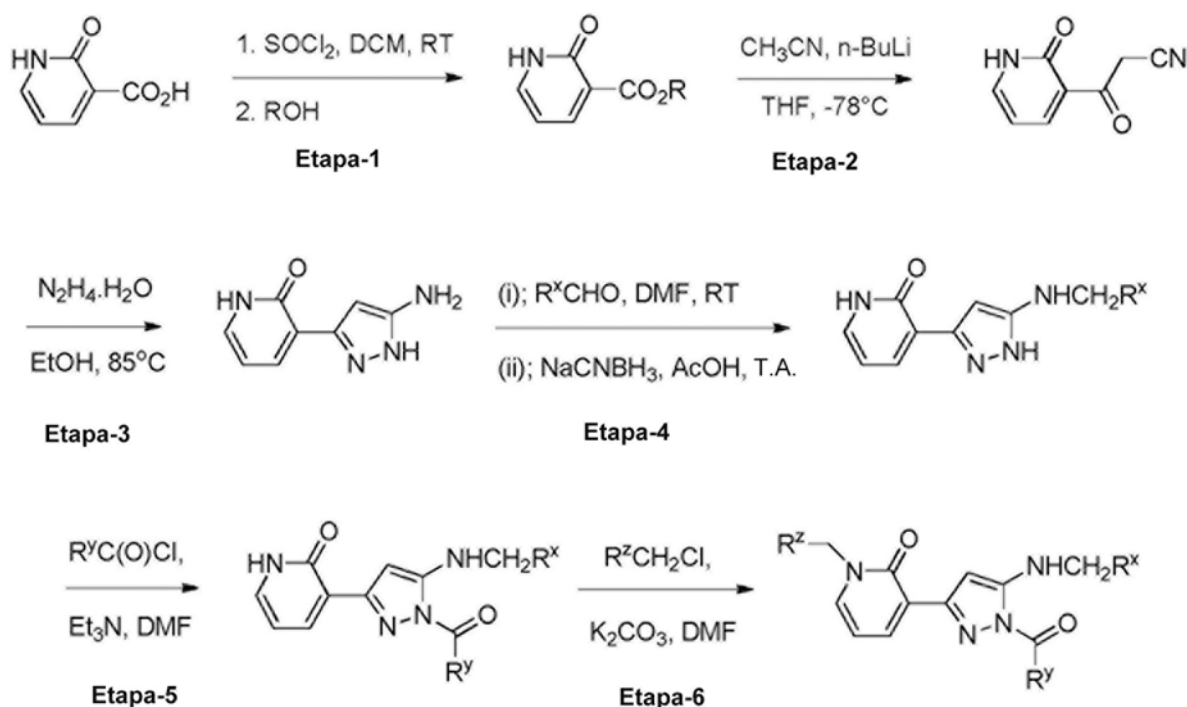
La relación entre la toxicidad y el efecto terapéutico para un compuesto en particular es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción entre LD₅₀ (cantidad del compuesto letal en el 50 % de la población) y ED₅₀ (cantidad del compuesto efectiva en el 50 % de la población). Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos. Los datos de índices terapéuticos obtenidos de ensayos *in vitro*, ensayos de cultivo celular y/o estudios con animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificaciones para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se sitúa preferentemente en un intervalo de concentraciones plasmáticas que incluyen la ED₅₀ con toxicidad baja o nula. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración usada. Véase, por ejemplo, Fingl y col., En: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Cap. 1, pág. 1, 1975. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el profesional individual a la vista de la condición del paciente y del procedimiento concreto en que se usa el compuesto. Para formulaciones *in vitro*, la formulación y la dosificación exactas pueden ser elegidas por el profesional individual a la vista de la condición del paciente y el procedimiento en concreto en que se usa el compuesto.

VII. Ejemplos

Los ejemplos que se muestran a continuación pretenden ilustrar determinadas realizaciones de la invención y no limitan el alcance de la invención. Las abreviaturas usadas en la presente memoria tienen el significado convencional en la técnica, salvo que se indique lo contrario. Las abreviaturas específicas incluyen las siguientes: Å = Ångström; ac = acuoso; Ac₂O = anhídrido acético; AcOH = ácido acético; Bt = benzotriazol; BOC = *N*-terc-butoxicarbonilo; br = ancho; *t*-BuOH = *terc*-butanol; °C = grado Celsius; d = doblete; DABCO = 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; DCE = 1,2-dicloroetano; DCM = diclorometano; dd = doblete de dobletes; DIEA = dietilisopropilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = sulfóxido de dimetilo; δ = desplazamiento químico (dado en ppm, salvo que se indique lo contrario); EDCI = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; eq = equivalente; Et₂O = éter dietílico; Et₃N = trietilamina; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; g = gramo; h (o hr) = hora; HOBT = hidroxibenzotriazol; HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento; Hz = hercio; IC₅₀ = concentración inhibitoria al 50 % de inhibición; *J* = constante de acoplamiento (dada en Hz, salvo que se indique lo contrario); LC = cromatografía líquida; LHMDs = hexametildisilacida de litio; m = multiplete; M = molar; [M+H]⁺ = espectro de masas principal más H⁺; MS = espectro de masas; ms = tamices moleculares; Me₂NH = dimetilamina; MeOH = metanol; mg = miligramo; mL = mililitro; μM = milimolar; mmol = milimol; min = minuto; μL = microlitro; μM = micromolar; ng = nanogramo; nM = nanomolar; p.f. = punto de fusión ppm = partes por millón; q = cuarteto; R_f = factor de retención; RMN = resonancia magnética nuclear; t.a. = temperatura ambiente; s = singlete; t = triplete; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahydrofurano; TLC = cromatografía de capa fina.

Esquema general I. En el Esquema general I mostrado a continuación se describe un esquema sintético útil para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria, donde los términos «R^x», «R^y», ... y «R^z» son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, u otros grupos evidentes para los expertos en la materia.

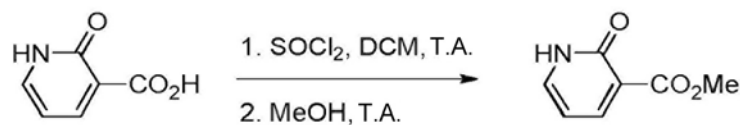
Esquema general



Ejemplo 1 - Preparación del Producto intermedio 1

5 La síntesis del Producto intermedio 1 siguió el Procedimiento general 1 mostrado a continuación.

Procedimiento general 1



Producto intermedio 1

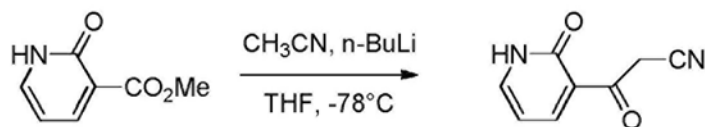
10 A una solución de ácido 2-hidroxinicotínico (50,0 g, 0,359 moles, 1,0 eq.) en diclorometano (500 mL) a 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (133,6 mL, 1,798 moles, 5,0 eq.) gota a gota. Después de 30 min se añadió tetrahidrofurano (500 mL) y se agitó la reacción durante 14-15 horas a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió metanol (150 mL) gota a gota, y se agitó la mezcla durante 30 min más a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para obtener un sólido, que a continuación se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso (pH 7-8), y se concentró de nuevo para obtener un producto sólido. Se disolvió el sólido en metanol, se filtró y se concentró el filtrado para suministrar el producto deseado 45,0 g, (rendimiento; 81,8 %) m/z 153,99 [M+H]⁺ RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8,051-074 (1H, q), 7,661-7,682 (1H, q), 6,259-6,292 (1H, m), 3,734 (3H, s) ppm.

20 *Ejemplo 2 - Preparación del Producto intermedio 2*

La síntesis del Producto intermedio 2 siguió el procedimiento del Procedimiento general 2 mostrado a continuación.

Procedimiento general 2

25

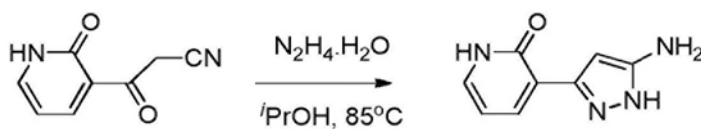
**Producto intermedio 1****Producto intermedio 2**

A una solución en frío (-78 °C) de acetonitrilo (8,18 mL, 0,156 moles, 1,2 eq.) en tetrahidrofurano (300 mL) se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexano; 62,68 mL, 0,156 moles, 1,2 eq) gota a gota durante un periodo de 60 min. Después de la adición, se agitó la reacción durante otros 60 min, a continuación se añadió 2-oxo-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (**Producto intermedio 1**, 20,0 g, 130 mmol, 1,0 eq) en porciones a la mezcla de reacción y se mantuvo a -78 °C durante 3 h. Se inactivó la reacción con agua y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó la fase acuosa para obtener el producto en bruto, que se suspendió en metanol y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se filtró el sólido a través de aspiración y se secó sobre alto vacío para proporcionar el **Producto intermedio 2** (11,5 g, 54 %).

Ejemplo 3 - Preparación del Compuesto 1

La síntesis de **Compuesto 1** siguió el procedimiento del Procedimiento general 3 mostrado a continuación.

Procedimiento general 3

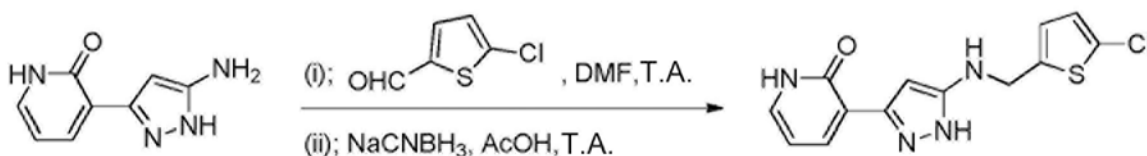
**Producto intermedio 2****Compuesto 1**

A una solución del **Producto intermedio 2** (20,0 g, 0,123 moles, 1,0 eq) en isopropanol (600 mL) y ácido acético (22,2 mL) se le añadió hidracina monohidratada (7,40 mL, 0,148 moles, 1,2 eq) gota a gota y se calentó la reacción a 85 °C durante 4-5 h. Después de enfriar, se concentró la mezcla de reacción para suministrar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía de columna usando gel de sílice neutro (malla de 60-120), eluyendo con metanol en diclorometano al 10-25 % como gradiente para suministrar el producto deseado **Compuesto 1** 13,25 g (rendimiento, 61 %) m/z 177,06 [M+H]⁺ RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,831 (1H, s), 7,857-7,879 (1H, q), 7,383-7,403 (1H, q), 6,303-6,336 (1H, m), 6,048 (1H, s) 4,633 (2H, s) ppm.

Ejemplo 4 - Preparación del Compuesto 2

La síntesis del **Compuesto 2** siguió el procedimiento del Procedimiento general 4 mostrado a continuación.

Procedimiento general 4

**Compuesto 1****Compuesto 2**

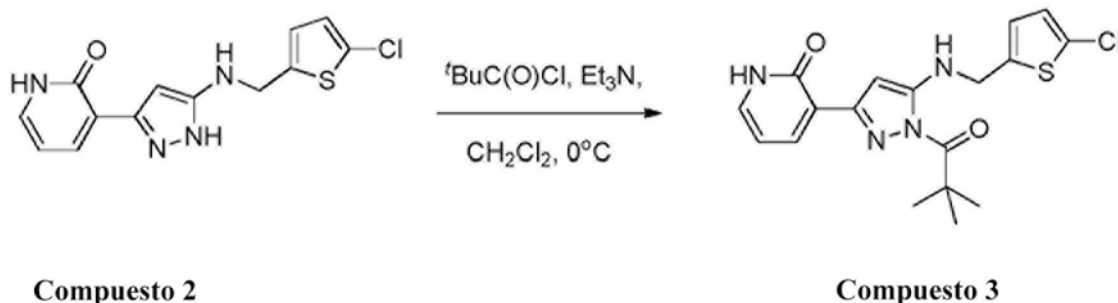
A una solución del **Compuesto 1** en dimetilformamida (100 mL) a 10-15 °C se le añadió ácido acético (11,2 mL)

gota a gota, seguido por 5-clorotiofen-2-carbaldehído (9,15 g, 0,0624 moles, 1,1 eq) añadido en porciones. Se agitó la reacción durante 30-45 min a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro de sodio (5,35 g, 0,0851 moles, 1,5 eq.) en porciones durante un periodo de 45 min y se agitó la reacción durante 2 horas. Una vez terminada, se vertió la mezcla en agua fría con hielo bajo agitación y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía de columna usando gel de sílice neutro y se eluyó el producto con metanol en diclorometano al 10-12 % como fase móvil para producir el producto puro deseado **compuesto 2** (7,3 g, rendimiento: 42,7 %) m/z [M+H]⁺ 307,10 RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,034 (1H, s), 11,815 (1H, s), 7,869-7,882 (1H, q), 7,404-7,415 (1H, d), 6,922-6,931 (1H, d), 6,862-6,871 (1H, d), 6,314-6,331 (1H, d), 6,117 (1H, s), 5,867-5,898 (1H, t), 4,348-4,363 (2H, d) ppm.

Ejemplo 5 - Preparación del Compuesto 3

La síntesis del **Compuesto 3** siguió el procedimiento del Procedimiento general 5 mostrado a continuación.

Procedimiento general 5

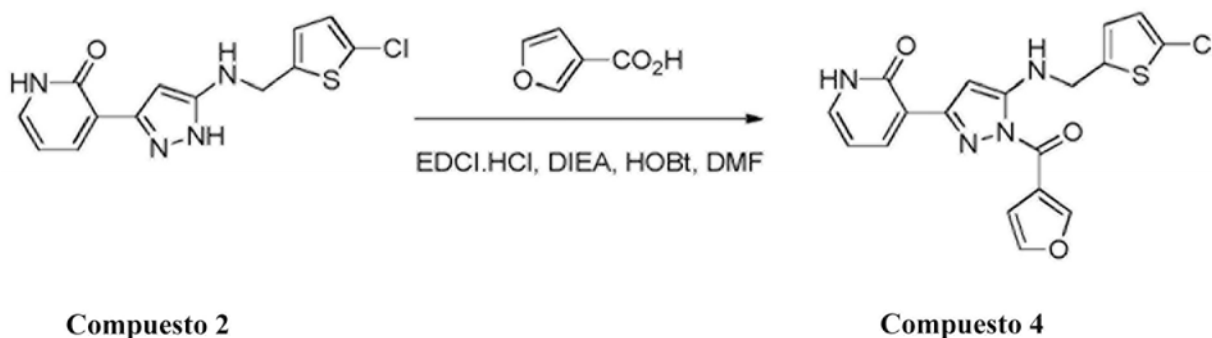


A una solución enfriada (0 °C) del compuesto **2** en trietilamina (2,98 mL, 0,0215 moles, 3,0 eq.) y diclorometano (40 mL) se le añadió cloruro de pivaloilo (0,776 g, 0,00647 moles, 0,9 eq) gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Se agitó la reacción durante 2-3 horas manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la terminación, se diluyó la reacción con agua fría con hielo bajo agitación y se extrajo el producto con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto resultante por cromatografía de columna usando gel de sílice neutro, eluyendo con metanol en diclorometano al 5-8 % para suministrar el producto puro deseado (compuesto **3**, 0,76 g, rendimiento: 43,6 %) m/z [M+H]⁺ 391,24 RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,250 (1H, s), 8,086-8,109 (1H, q), 7,731-7,761 (1H, t), 7,484 (1H, s), 6,974-6,984 (1H, d), 6,934-6,944 (1H, d), 6,317-6,350 (1H, t), 6,213 (1H, s), 4,471-4,486 (2H, d), 1,47 (9H, s) ppm.

Ejemplo 6 - Preparación del Compuesto 4

La síntesis del **Compuesto 4** siguió el procedimiento del Procedimiento general 6 mostrado a continuación.

Procedimiento general 6



A una solución de ácido furan-3-carboxílico (0,338 g, 0,00301 moles, 1,2 eq) en dimetilformamida (5,0 mL) se le

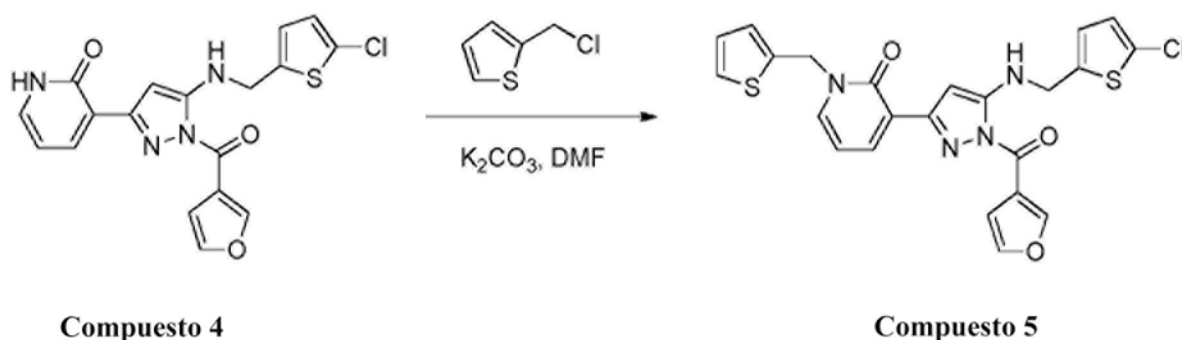
añadió EDCI.HCl (0,724 g, 0,00337 moles, 1,5 eq), DIEA (0,811 g, 0,00629 moles, 2,5 eq) y finalmente HOBt (0,074 g, 0,00048 moles, 0,5 eq). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, seguido por la adición del compuesto **2** (0,770 g, 0,00251 moles, 1,0 eq). Se agitó la mezcla durante 14 horas a temperatura ambiente. Después de verificar que la reacción había terminado por LC-MS, se vertió la mezcla en agua fría con
 5 hielo bajo agitación. Se extrajo el producto con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna usando gel de sílice neutro (malla de 60-120), eluyendo con acetato de etilo en *n*-hexano al 15-25 % como gradiente para suministrar el compuesto **4** puro deseado (0,45 g, rendimiento: 45 %) m/z [M+H]⁺ 401,84 RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11,923 (1H, s), 9,024-9,029 (1H, q), 8,274-8,297 (1H, q), 7,888-7,893 (1H, d), 7,833-7,884 (1H, q), 7,500-7,512 (1H, d), 7,085-7,091 (1H, q), 6,965-6,990 (2H, q), 6,313-6,347 (2H, t), 5,771 (1H, s), 4,445-4,560 (1H, d) ppm.

Ejemplo 7 - Preparación del Compuesto 5

La síntesis del Compuesto 5 siguió el procedimiento del Procedimiento general 7 mostrado a continuación.

15

Procedimiento general 7



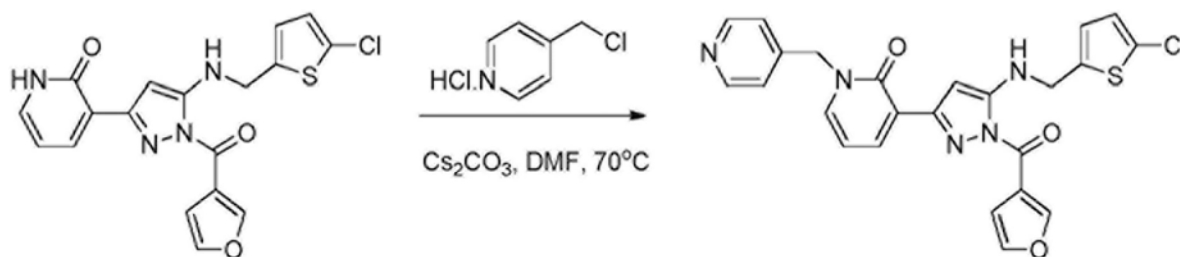
A una solución del compuesto **4** (0,150 g, 0,375 mmoles, 1,0 eq) en DMF (5,0 mL) se le añadió carbonato de potasio anhidro (0,129 g, 0,937 mmoles, 2,5 eq) y a continuación se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 2-(clorometil)tiofeno (0,059 g, 0,45 mmoles, 1,2 eq) a la mezcla de reacción y se agitó la reacción durante 2-3 horas más a temperatura ambiente. Se vigiló la mezcla por TLC y LCMS. Una vez terminada, se vertió la mezcla de reacción en agua fría con hielo bajo agitación y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna usando gel de sílice neutro. Se eluyó el producto con acetato de etilo al 1-5 % como gradiente en *n*-hexano para suministrar el compuesto **5** (0,036 g, rendimiento: 19,3 %) m/z [M+H]⁺ 497,23. RMN 1H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9,020 (1H, s), 8,274-8,297 (1H, dd), 7,960-7,981 (1H, dd), 7,885-7,893 (1H, t), 7,833-7,864 (1H, t), 7,519-7,539 (1H, dd), 7,430-7,434 (1H, d), 7,117-7,133 (1H, dd), 7,087-7,091 (1H, d), 6,975-6,987 (1H, t), 6,380-6,427 (1H, t), 6,435 (1H, s), 5,189 (2H, s), 4,550-4,565 (2H, d) ppm.

Ejemplo 8 - Preparación del Compuesto 6

La síntesis del Compuesto 6 siguió el procedimiento del Procedimiento general 8 mostrado a continuación.

35

Procedimiento general 8

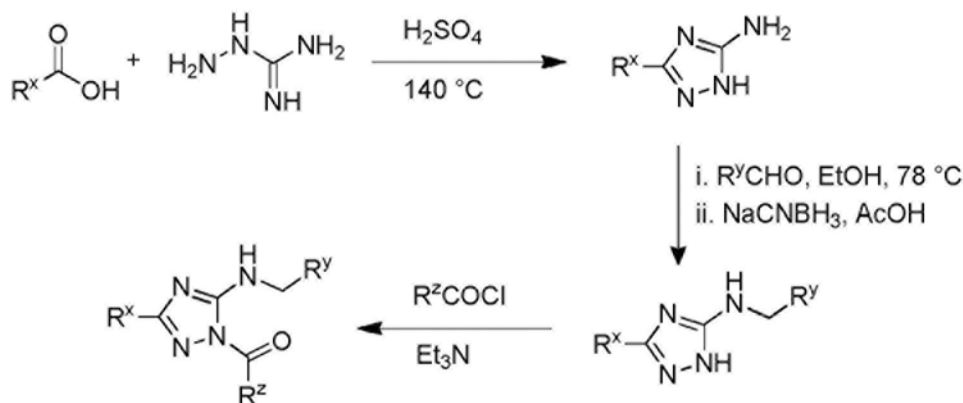
**Compuesto 4****Compuesto 6**

A una solución del compuesto 4 (0,150 g, 0,375 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (5,0 mL) se le añadió carbonato de cesio (0,304 g, 0,937 mmoles, 2,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente, seguido por la adición de clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (0,073 g, 0,45 mmoles, 1,2 eq.). Se agitó la reacción durante 3-4 horas a 70 °C. Se vigiló la reacción por TLC y LCMS. Una vez terminada la reacción, se vertió la mezcla en agua fría con hielo bajo agitación y se extrajo en acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de columna usando gel de sílice neutro, eluyendo con acetato de etilo al 40-55 % como gradiente en n-hexano para suministrar el compuesto 6 (0,032 g, rendimiento: 17,4 %) m/z $[M+H]^+$ 491,95. RMN 1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9,030 (1H, s), 8,541-8,526 (2H, d), 8,379-8,356 (1H, dd), 8,020-7,999 (1H, dd), 7,893-7,836 (2H, m), 7,210-7,195 (2H, d), 7,093-7,089 (1H, d), 6,968-6,948 (2H, t), 6,498-6,463 (1H, t), 6,294 (1H, s), 5,255 (2H, s), 4,542-4,526 (2H, d) ppm.

Ejemplo comparativo 9 - Preparación del Producto intermedio 3

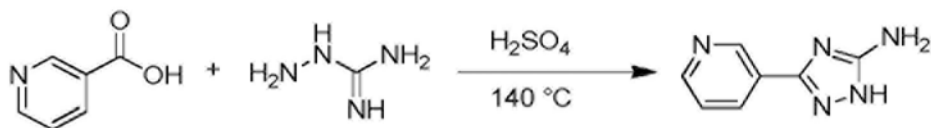
Esquema general II. En el Esquema general II mostrado a continuación se describe un esquema sintético útil para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria, donde los términos «R^x», «R^y» y «R^z» son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, u otros grupos evidentes para los expertos en la materia.

Esquema general II

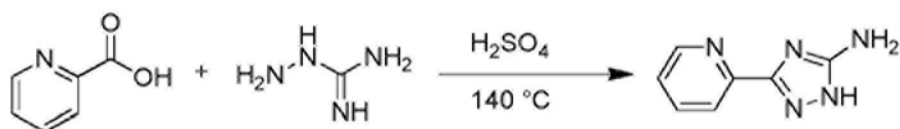


La síntesis del Producto intermedio 3 siguió el Procedimiento general 9 mostrado a continuación.

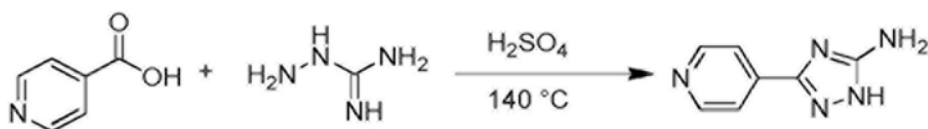
Procedimiento general 9

**Producto intermedio 3**

Se añadió una solución de ácido nicotínico (9,9 g, 80,9 mmol) en agua (30 mL) lentamente en porciones a una mezcla previamente agitada de sulfato de aminoguanidina (10 g, 73,5 mmol) en H₂SO₄ concentrado (8,8 mL, 162 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 140 °C durante 72 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se neutralizó con K₂CO₃ acuoso saturado (30 mL), y se filtró el sólido resultante. Se lavó el residuo con agua (2 × 30 mL), Et₂O (2 × 30 mL) y se secó al vacío para proporcionar el Producto intermedio 3 (4,6 g, 39 %) como un sólido blancuzco. RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 12,23 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42-7,52 (m, 1H), 6,19 (s, 2H); MS: 162 [M + H]⁺; p.f.: 234-236 °C; TLC: MeOH/NH₃ en CHCl₃ al 20 %: R_f: 0,40.

Ejemplo comparativo 10 - Preparación del Producto intermedio 4**Producto intermedio 4**

Se siguió el Procedimiento general 9 para obtener el Producto intermedio 4 (8,5 g, 46 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 8,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,37 (br s, 1H), 5,79 (br s, 2H); MS: 162 [M + H]⁺; p.f.: 218-220 °C; TLC: MeOH/NH₃ en CHCl₃ al 20 %: R_f: 0,40.

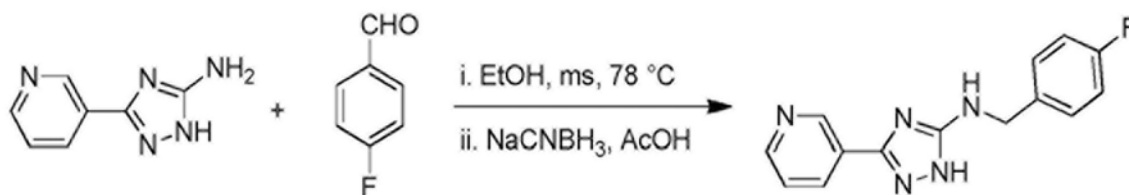
Ejemplo comparativo 11 - Preparación del Producto intermedio 5**Producto intermedio 5**

Se siguió el Procedimiento general 9 para obtener el Producto intermedio 5 (12 g, 67 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 12,35 (br s, 1H), 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,76-7,78 (m, 2H), 6,23 (s, 2H); MS: 162 [M + H]⁺; TLC: MeOH/NH₃ en CHCl₃ al 20 %: R_f: 0,40.

Ejemplo comparativo 12 - Preparación del Producto intermedio 6

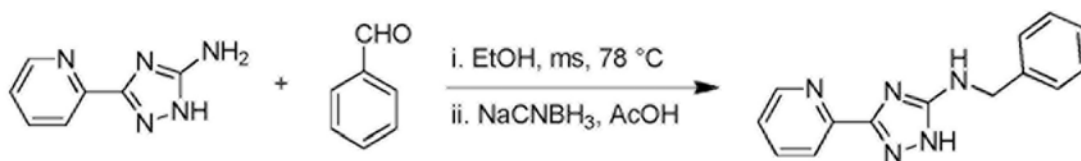
La síntesis del Producto intermedio 6 siguió el procedimiento del Procedimiento general 10 mostrado a continuación.

Procedimiento general 10

**Producto intermedio 3****Producto intermedio 6**

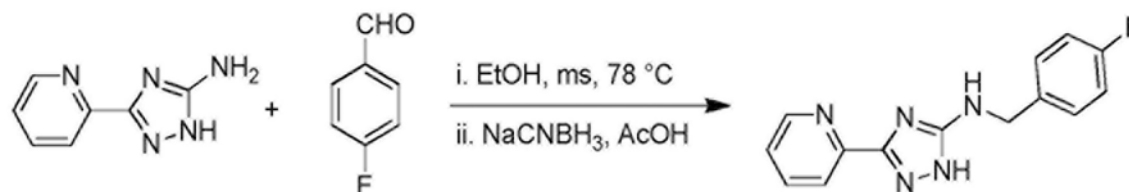
Se añadió 4-fluorobenzaldehído (3,1 g, 24,8 mmol, 2 eq) y tamices moleculares (polvo de 4 Å) a una solución del Producto intermedio 3 (2 g, 12,4 mmol) en EtOH (20 mL) a t.a. y se sometió a reflujo durante 8 h. A continuación se añadió una cantidad catalítica de AcOH, NaCNBH₃ (1,6 g, 24,8 mmol, 2 eq) a 0 °C y bajo agitación durante 15 h a t.a. Se eliminó el disolvente por destilación, y se disolvió el residuo en EtOAc (200 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite® para eliminar los materiales inorgánicos. Se lavó el filtrado con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto resultante se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando un gradiente de disolvente de MeOH-CHCl₃ al 0-10 % como eluyente para proporcionar el Producto intermedio 6 (1,7 g, 51 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 12,50 (s, 1H), 9,06 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,53-8,55 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H), 7,33-7,45 (m, 4H), 7,12-7,19 (m, 2H), 4,40 (d, J = 6,4 Hz, 2H); MS: 270 [M + H]⁺; p.f.: 185-186 °C; TLC: MeOH en CHCl₃ al 10 %: R_f: 0,25.

Ejemplo comparativo 13 - Preparación del Producto intermedio 7

**Producto intermedio 4****Producto intermedio 7**

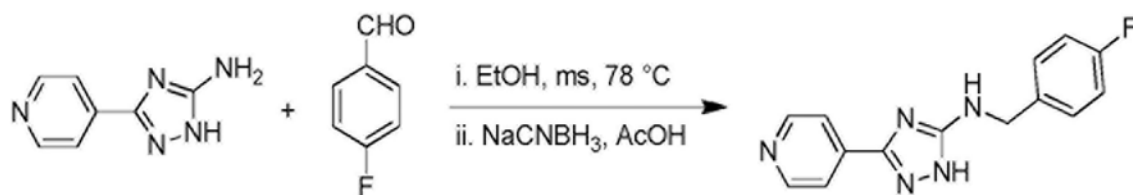
Se siguió el Procedimiento general 10 para obtener el Producto intermedio 7 (2,8 g, 60 %). MS: 252 [M + H]⁺; p.f.: 226-228 °C; TLC: MeOH en CHCl₃ al 10 %: R_f: 0,30.

Ejemplo 14 - Preparación del Producto intermedio 8

**Producto intermedio 4****Producto intermedio 8**

Se siguió el Procedimiento general 10 para obtener el Producto intermedio 8 (1,6 g, 48 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 13,15 (br s, 1H), 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,02-7,15 (m, 2H), 6,84 (br s, 1H), 4,37 (d, J = 6,2 Hz, 2H); MS: 270 [M + H]⁺; p.f.: 219-220 °C; TLC: MeOH en CHCl₃ al 10 %: R_f: 0,25.

Ejemplo comparativo 15 - Preparación del Producto intermedio 9

**Producto intermedio 5****Producto intermedio 9**

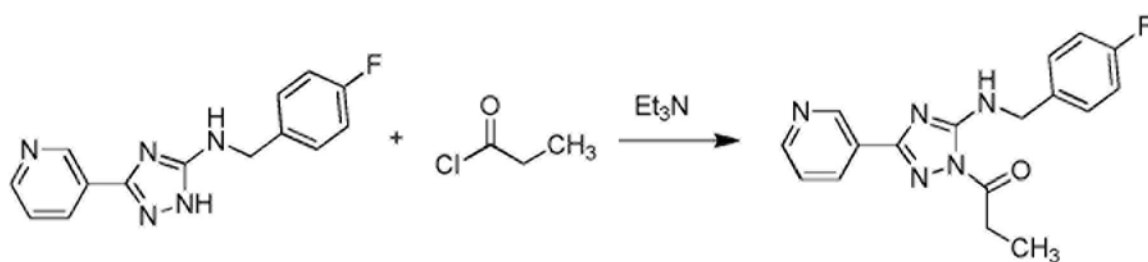
Se siguió el Procedimiento general 10 para obtener el Producto intermedio 9 (1,4 g, 42 %). MS: 270 $[M + H]^+$; TLC: MeOH en $CHCl_3$ al 10 %: R_f : 0,25.

5

Ejemplo comparativo 16 - Preparación del Compuesto 7

La síntesis del Compuesto 7 siguió el Procedimiento general 11 mostrado a continuación.

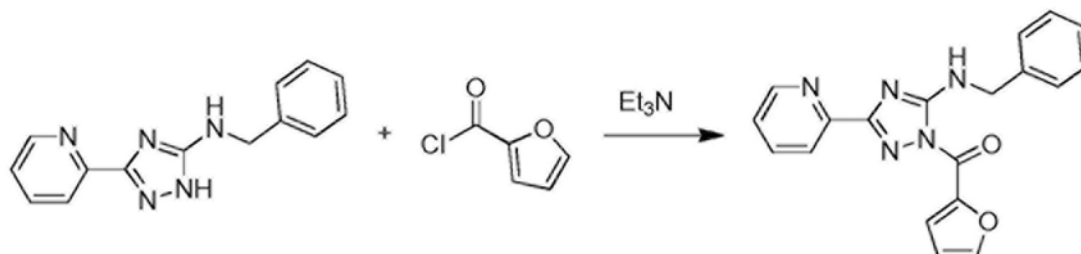
10 Procedimiento general 11

**Producto intermedio 6****Compuesto 7**

Se añadió cloruro de propionilo (39 mL, 0,44 mmol, 1,2 eq) a una solución del Producto intermedio 6 (100 mg, 0,37 mmol) en trietilamina (3 mL) a t.a. y se agitó durante 5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (2 × 5 mL), $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando una mezcla de gradiente de EtOAc-hexano al 0-30 % como eluyente para proporcionar el Compuesto 7 (40 mg, 33 %). RMN 1H : (DMSO- d_6) δ 9,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66-8,67 (m, 1H), 8,28-8,34 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,13-7,17 (m, 2H), 4,63 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,05 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H); MS: 326 $[M + H]^+$; TLC: EtOAc en hexano al 50 %: R_f : 0,60.

20

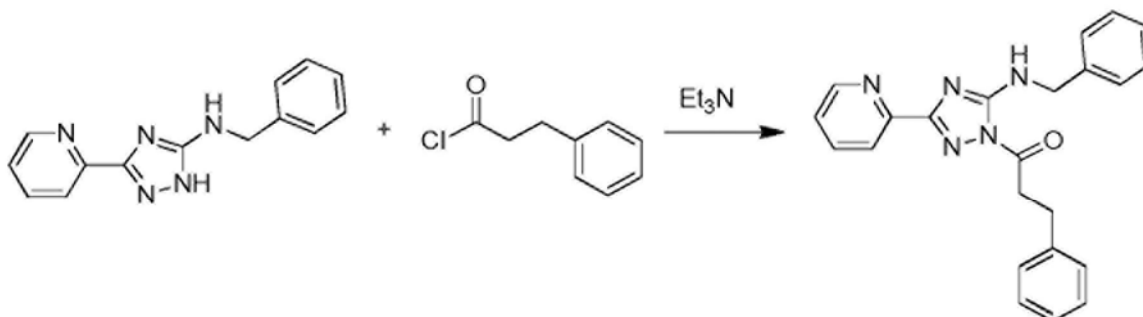
Ejemplo comparativo 17 - Preparación del Compuesto 8

**Producto intermedio 7****Compuesto 8**

25

Se siguió el Procedimiento 11 para obtener el Compuesto 8 (48 mg, 35 %). RMN ^1H : (DMSO- d_6) δ 8,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,13-8,23 (m, 3H), 7,92-7,96 (m, 1H), 7,24-7,52 (m, 6H), 6,88-6,89 (m, 1H), 4,74 (d, J = 6,2 Hz, 2H); MS: 346 $[\text{M} + \text{H}]^+$; p.f.: 143-145 $^\circ\text{C}$; TLC: EtOAc en hexano al 50 %: R_f : 0,60.

5 Ejemplo comparativo 18 - Preparación del Compuesto 9



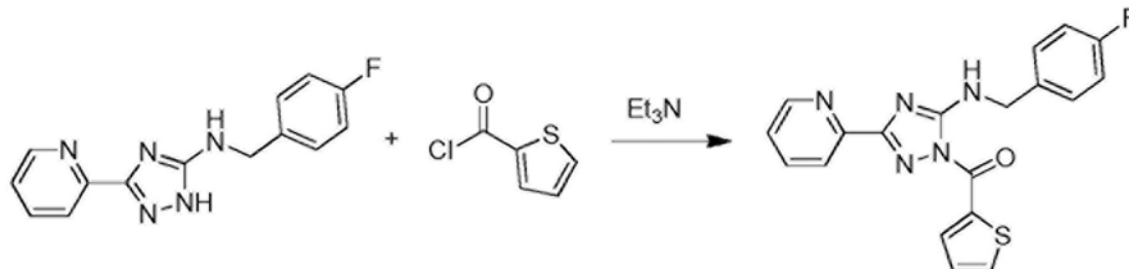
Producto intermedio 7

Compuesto 9

Se siguió el Procedimiento 11 para obtener el Compuesto 9 (25 mg, 16 %). RMN ^1H : (DMSO- d_6) δ 8,65 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19-7,48 (m, 11H), 4,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,30-3,41 (m, 2H), 2,99-3,03 (m, 2H); MS: 384 $[\text{M} + \text{H}]^+$; p.f.: 118-120 $^\circ\text{C}$; TLC: EtOAc en hexano al 50 %: R_f : 0,40.

Ejemplo comparativo 19 - Preparación del Compuesto 10

15

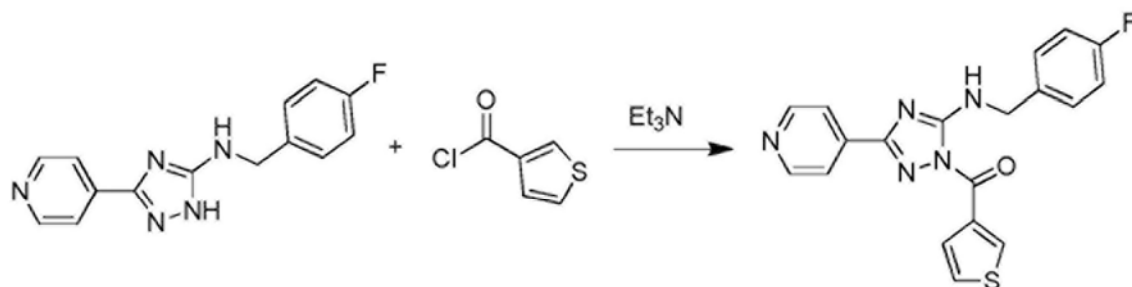


Producto intermedio 8

Compuesto 10

Se siguió el Procedimiento 11 para obtener el Compuesto 10 (40 mg, 28 %). RMN ^1H : (DMSO- d_6) δ 8,72 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,47-8,54 (m, 2H), 8,12-8,23 (m, 2H), 7,94-7,98 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,16 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 4,71 (d, J = 6,1 Hz, 2H); MS: 380 $[\text{M} + \text{H}]^+$; p.f.: 159-160 $^\circ\text{C}$; TLC: EtOAc en hexano al 50 %: R_f : 0,60.

Ejemplo comparativo 20 - Preparación del Compuesto 11

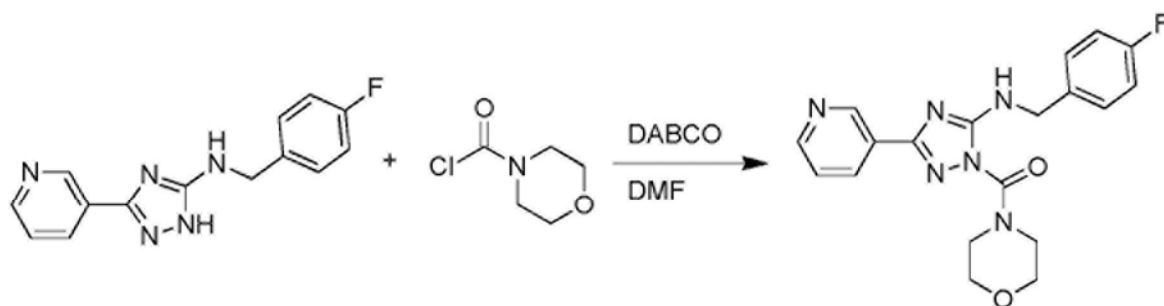
**Producto intermedio 9****Compuesto 11**

Se siguió el Procedimiento 11 para obtener el Compuesto 11 (20 mg, 14 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 9,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,63-8,73 (m, 3H), 8,00 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,72-7,88 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 6,2 Hz, 2H); MS: 380 [M + H]⁺; p.f.: 187-188 °C; TLC: EtOAc en hexano al 50 %: R_f: 0,60.

Ejemplo comparativo 21 - Preparación del Compuesto 12

La síntesis del Compuesto 12 siguió el Procedimiento general 12 mostrado a continuación.

Procedimiento general 12

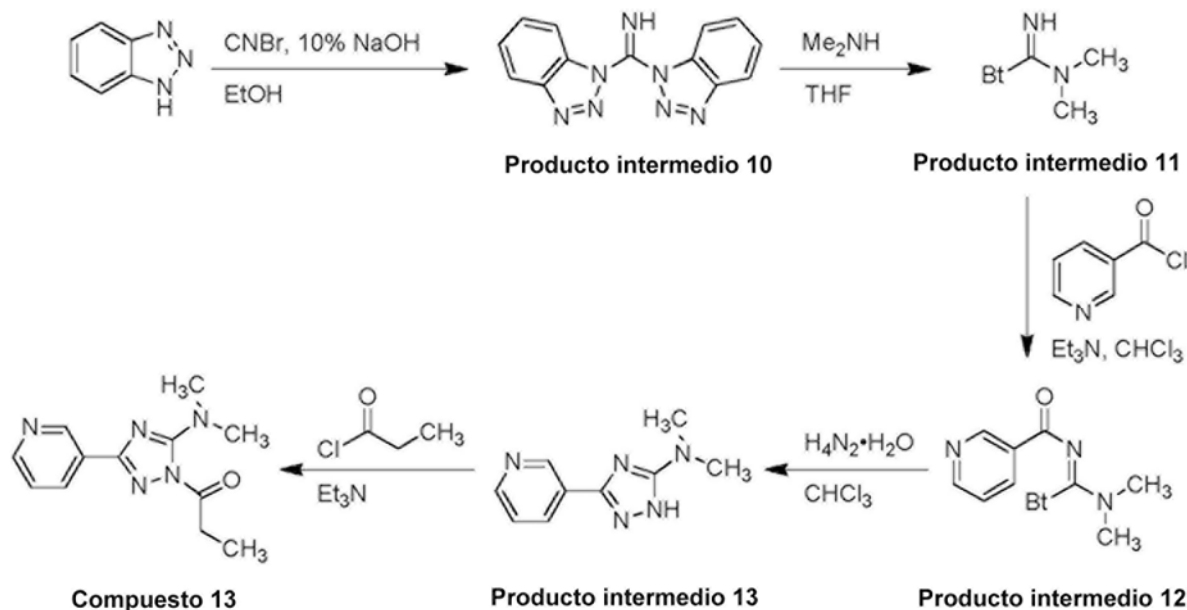
**Producto intermedio 6****Compuesto 12**

Se añadió una solución del Producto intermedio 6 (100 mg, 0,37 mmol) en DMF en seco (2 mL) a una solución de cloruro de morfolincarbonilo (86 mL, 0,74 mmol, 2 eq), DABCO (124 mg, 1,11 mmol, 3 eq) en DMF (3 mL) a t.a. y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). Se lavó la capa orgánica con agua (2 × 5 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 5 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo en bruto. Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando una mezcla de gradiente de EtOAc-hexano al 0-50 % como eluyente para proporcionar el Compuesto 12 (33 mg, 23 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 9,11 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,16 (t, J = 8,8, 2H), 4,59 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,70-3,99 (m, 8H); MS: 383 [M + H]⁺; TLC: EtOAc en hexano al 50 %: R_f: 0,40.

Ejemplo comparativo 22 - Preparación del Compuesto 13

En el Esquema 1 siguiente se proporciona un esquema útil para la preparación de compuestos del tipo del Compuesto 13.

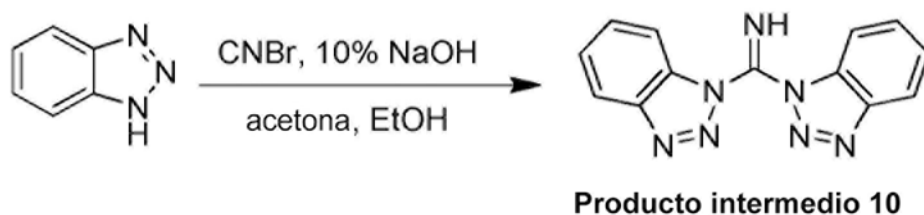
Esquema 1



A continuación se ofrece una descripción detallada de la preparación de los Productos intermedios 10-13 y el compuesto 24.

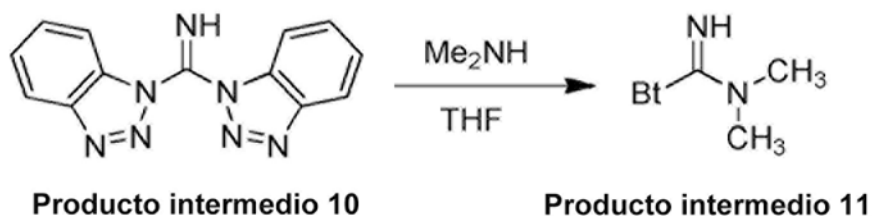
5

Preparación del Producto intermedio 10



- 10 Se añadió una solución de bromuro de cianógeno (1,3 g, 12,6 mmol) en acetona (5 mL) en porciones lentamente a una mezcla de benzotriazol (3 g, 25,2 mmol, 2 eq) en EtOH (50 mL) seguido por NaOH acuoso al 10 % (6 mL, 12,6 mmol, 1 eq) a 0 °C. A continuación se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 30 min. Se observó formación de sólido. Se filtró el sólido y se lavó con EtOH en frío. Se recrystalizó el material resultante a partir de benceno para proporcionar el Producto intermedio 10 (2,2 g, 33 %) como un sólido blanco. RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 8,29-8,39 (m, 2H), 7,86-8,09 (m, 2H), 7,44-7,72 (m, 4H), MS: 264 [M + H]⁺; TLC: EtOAc en hexano al 30 %: R_f: 0,50.

Preparación del Producto intermedio 11



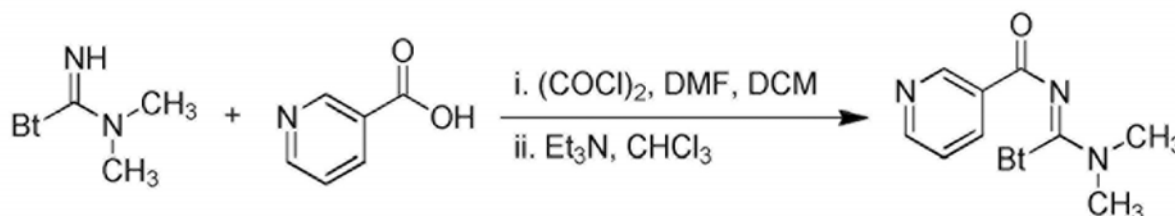
20

Se añadió dimetilamina (1,59 mL, 7,60 mmol, 1 eq) al Producto intermedio 10 (2 g, 7,60 mmol) en THF (30 mL) a t.a. y se dejó la mezcla resultante en agitación durante 24 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en DCM

(100 mL). Se lavó la fase orgánica con Na_2CO_3 al 10 % (3×5 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Producto intermedio 11 (1,2 g, 71 %) como un líquido amarillo claro que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H : ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65-7,80 (m, 3H), 7,49-7,53 (m, 1H), 2,87 (s, 6H); MS: 190 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TLC: EtOAc en hexano al 30 %: R_f : 0,30.

5

Preparación del Producto intermedio 12



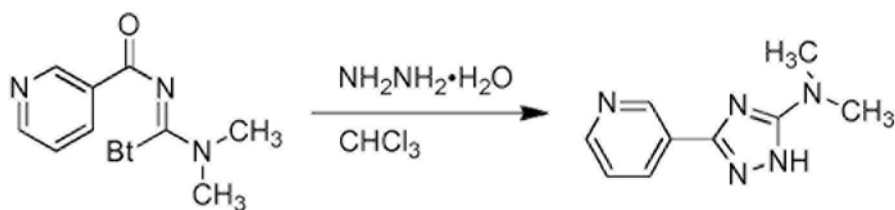
Producto intermedio 11

Producto intermedio 12

- 10 Se añadió cloruro de oxalilo (2 mL, 23,3 mmol, 1,4 eq) a una solución de ácido nicotínico (2 g, 16,3 mmol) en DCM seguido por una cantidad catalítica de DMF (0,5 mL) a 0°C y se agitó durante 5 h a t.a. A continuación se evaporó el disolvente para proporcionar cloruro de ácido nicotínico como un sólido amarillo. A continuación se añadió el cloruro de ácido nicotínico (1,1 g, 7,93 mmol, 1,5 eq) a una solución del Producto intermedio 11 (1 g, 5,29 mmol) en CHCl_3 (30 mL) seguido por Et_3N (0,7 mL, 5,29 mmol, 1 eq) a 0°C . Se dejó calentar la mezcla de reacción a t.a. para
- 15 agitación durante 18 h. A continuación se diluyó la mezcla con CHCl_3 (20 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto resultante por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando una mezcla de gradiente de EtOAc-hexano al 0-50 % como eluyente para proporcionar el Producto intermedio 12 (900 mg, 60 %) como un sólido blanco. MS: 295 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TLC: EtOAc en DCM al 50 %: R_f : 0,40.

20

Preparación del Producto intermedio 13

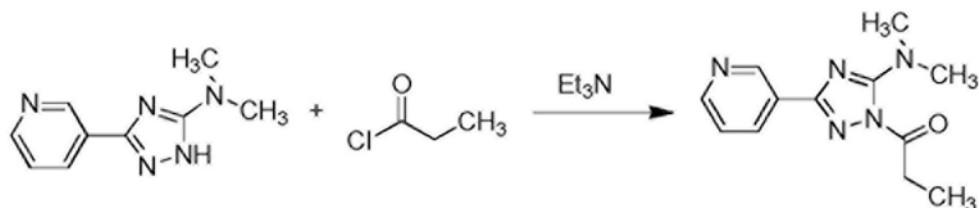


Producto intermedio 12

Producto intermedio 13

- 25 Se añadió hidracina hidratada (5 mL) a una solución del Producto intermedio 12 (900 mg, 25,2 mmol) en cloroformo (20 mL) a t.a. y se dejó la mezcla resultante en agitación durante 24 h. Se diluyó la mezcla con CHCl_3 en exceso (20 mL). A continuación se lavó la capa orgánica con agua (15 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo en bruto parcialmente por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando una mezcla de gradiente de EtOAc-hexano al 0-50 % como eluyente para
- 30 proporcionar el Producto intermedio 13 (150 mg) como una masa marrón espesa. MS: 190 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TLC: MeOH en CHCl_3 al 10 %: R_f : 0,30.

Preparación del Compuesto 13

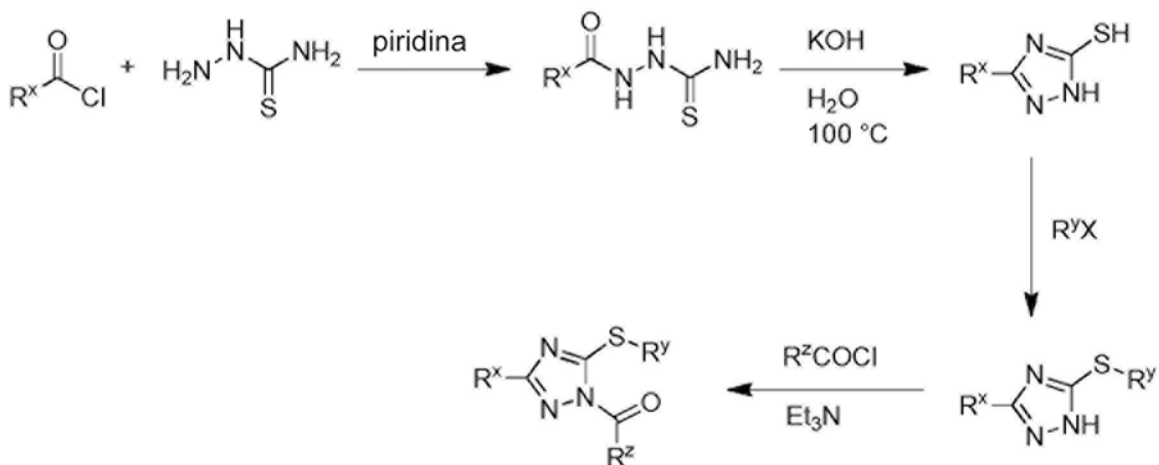
**Producto intermedio 13****Compuesto 13**

Se siguió el Procedimiento 11 para obtener el Compuesto 13 (13 mg, 6 %). RMN ^1H : (DMSO- d_6) δ 9,15 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,04-3,14 (m, 8H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); MS: 246 $[\text{M} + \text{H}]^+$; TLC: EtOAc en DCM al 50 %: R_f : 0,50.

Ejemplo comparativo 23 - Preparación del Compuesto 14

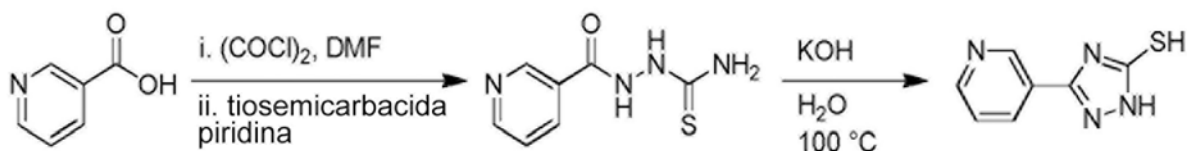
En el Esquema general III mostrado a continuación se proporciona un esquema general químico para la formación de compuestos del tipo del Compuesto 14, donde los términos « R^x », « R^y » y « R^z » son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, u otros grupos evidentes para los expertos en la materia.

15 Esquema general III



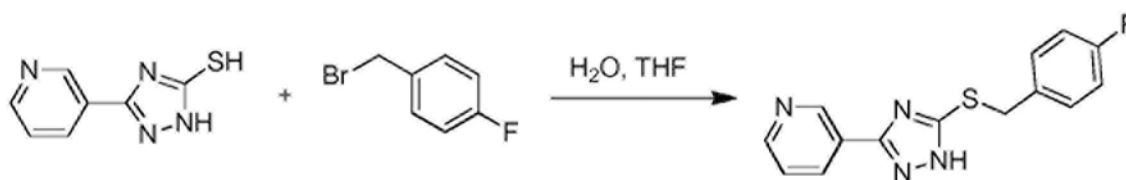
A continuación se ofrece una descripción detallada de la preparación de los Productos intermedios 14, 15 y el Compuesto 14.

Preparación del Producto intermedio 14

**Producto intermedio 14**

Se añadió cloruro de oxalilo (5,4 mL, 61,0 mmol, 1,5 eq) y DMF (3 mL) en secuencia a una solución de ácido nicotínico (5 g, 40,7 mmol) en DCM en seco (300 mL) a t.a. Se dejó en agitación la mezcla de reacción a t.a. durante 2 h. Se extrajo el disolvente y se codestiló con tolueno en seco (2 × 50 mL) y para proporcionar 5 g de cloruro de ácido nicotínico en bruto (5 g, 35,5 mmol). Se añadió lentamente este material en porciones a una solución de tiosemicarbada (5 g, 54,9 mmol, 1,5 eq) en piridina (50 mL) a 0 °C durante un periodo de 1 h y a continuación se dejó en agitación a t.a. durante 14 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con *t*-BuOH (3 × 100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en bruto en agua (20 mL) junto con KOH acuoso al 10 % (50 mL) y se dejó la mezcla resultante en agitación a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se neutralizó con AcOH acuoso al 10 % (60 mL), se extrajo con EtOAc (2 × 150 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Producto intermedio en bruto 14 (1,2 g) como un sólido blancuzco. MS: 179 [M + H]⁺; TLC: MeOH/NH₃ en CHCl₃ al 20 %: R_f: 0,30.

15 Preparación del Producto intermedio 15

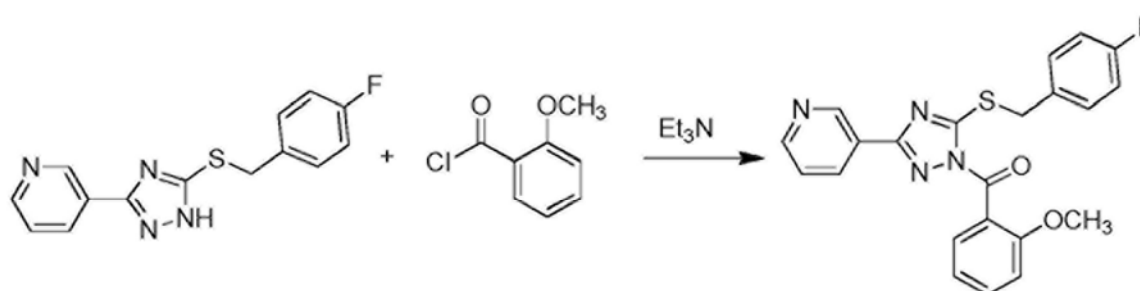


Producto intermedio 14

Producto intermedio 15

Se añadió bromuro de 4-fluorobencilo (0,12 mL, 1,01 mmol, 0,6 eq) a una solución del Producto intermedio 14 (300 mg, 1,68 mmol) en agua (5 mL) y THF (15 mL) a -10 °C y se dejó en agitación la mezcla de reacción a -10 °C durante 8 h. Se extrajo el disolvente y se diluyó el residuo con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (15 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando una mezcla de gradiente de disolvente de MeOH-CHCl₃ al 0-10 % como eluyente para proporcionar el Producto intermedio 15 (110 mg, 23 %) como un sólido blancuzco. MS: 287 [M + H]⁺; TLC: EtOAc: R_f: 0,40.

Preparación del Compuesto 14

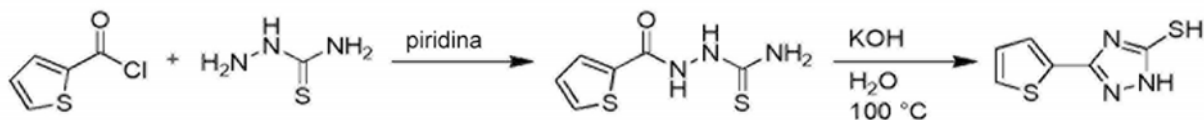


Producto intermedio 15

Compuesto 14

Se siguió el Procedimiento 11 para obtener el Compuesto 14 (20 mg, 30 %). RMN¹H: (DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53-7,67 (m, 5H), 7,09-7,25 (m, 4H), 4,64 (s, 2H), 3,75 (s, 3H); MS: 421 [M + H]⁺; p.f.: 108-112 °C; TLC: EtOAc en hexano al 30 %: R_f: 0,40.

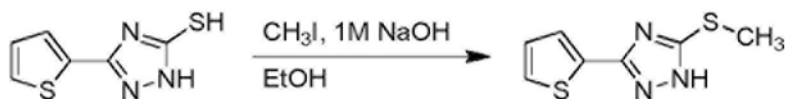
Ejemplo comparativo 24 - Preparación del Producto intermedio 16

**Producto intermedio 16**

Se añadió cloruro de ácido 2-tiufen-carboxílico (6,5 mL, 60,4 mmol) lentamente en porciones a una solución de tiosemicarbáida (5 g, 54,9 mmol, 1,1 eq) en piridina (50 mL) a 0 °C durante un periodo de 1 h y a continuación se dejó en agitación a t.a. durante 14 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con *t*-BuOH (3 × 100 mL) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en bruto en agua (30 mL) junto con KOH acuoso al 10 % (60 mL) y se dejó la mezcla resultante en agitación a 100 °C durante 3 h. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se neutralizó con AcOH acuoso al 10 %, se extrajo con EtOAc (2 × 150 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el

10 Producto intermedio en bruto 16 (1,2 g) como un sólido blancuzco. MS: 184 [M + H]⁺; TLC: MeOH/NH₃ en CHCl₃ al 10 %: R_f: 0,60.

Ejemplo comparativo 25 - Preparación del Producto intermedio 17

**Producto intermedio 16****Producto intermedio 17**

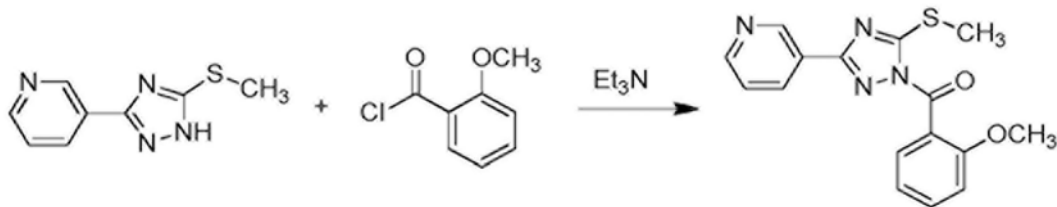
15

Se añadió una solución de yoduro de metilo (65 mL, 1,04 mmol, 1,6 eq) en EtOH (2 mL) a una solución del Producto intermedio 16 (120 mg, 0,66 mmol) en NaOH acuoso 1 M (3 mL) a t.a. y se dejó la mezcla resultante en agitación durante 3 h. A continuación se neutralizó la mezcla de reacción con AcOH acuoso al 10 % (5 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (10 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando una mezcla de gradiente de disolvente de MeOH-CHCl₃ al 0-10 % como eluyente para proporcionar el Producto intermedio 17 (90 mg, 70 %) como un sólido blancuzco. RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 14,19 (br s, 1H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H), 2,60 (s, 3H); MS: 198 [M + H]⁺; TLC: EtOAc en hexano al 50 %: R_f: 0,50.

20

25

Ejemplo comparativo 26 - Preparación del Compuesto 15

**Producto intermedio 18****Compuesto 15**

30

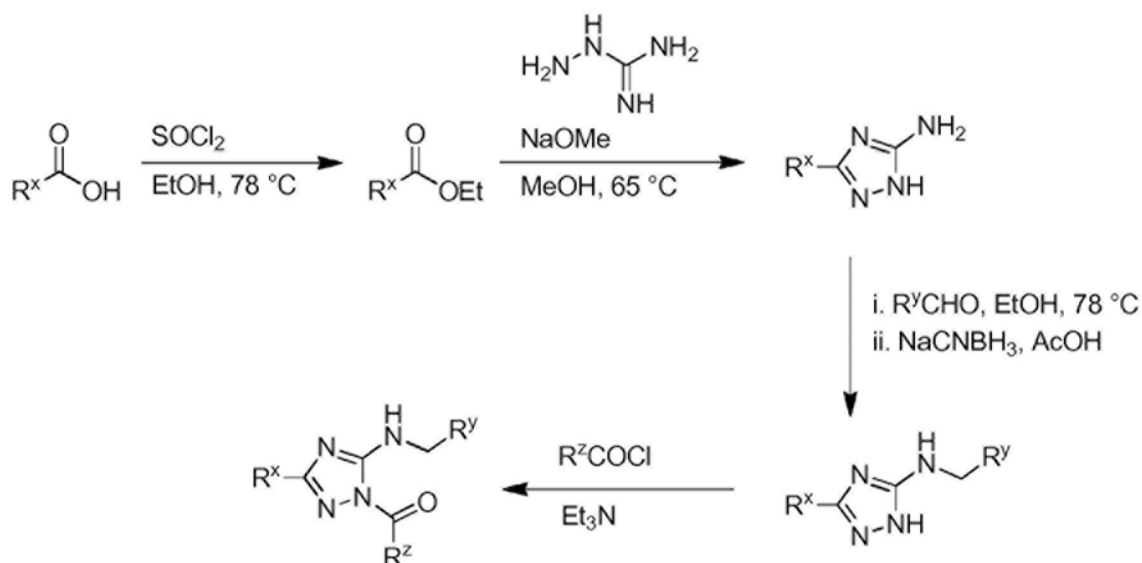
Se siguió el Procedimiento 11 para obtener el Compuesto 29 (30 mg, 29 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 7,72 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09-7,24 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,73 (s, 3H); MS: 332 [M + H]⁺; p.f.: 165-167 °C; TLC: EtOAc en hexano al 30 %: R_f: 0,40.

Ejemplo comparativo 27 - Preparación del Compuesto 16

Esquema general IV. En el Esquema general IV mostrado a continuación se describe un esquema sintético útil para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria que incluye el Compuesto 16, donde los términos

- 5 «R^x», «R^y» y «R^z» son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, u otros grupos evidentes para los expertos en la materia.

10 Esquema general IV



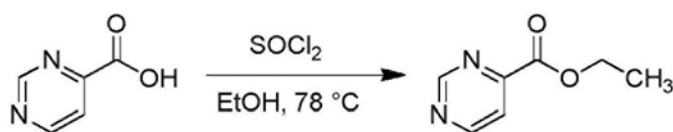
- A continuación se ofrece una descripción de la síntesis de los Productos intermedios 19-24 y el Compuesto 16. La

Preparación del Producto intermedio 19 [Procedimiento general 13]

En la preparación del Producto intermedio 19 se siguió el Procedimiento general 13.

20

Procedimiento general 13

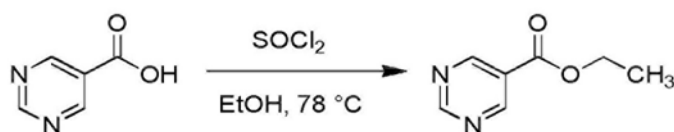


Producto intermedio 19

- 25 Se añadió cloruro de tionilo (3,55 mL, 48,4 mmol, 3 eq) gota a gota a una solución de ácido pirimidin-4-carboxílico (2 g, 16,1 mmol) en EtOH (15 mL) y se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 14 h. A continuación se enfrió la mezcla a t.a. y se alcalinizó con NaHCO₃ acuoso saturado a pH 8. A continuación se extrajo la solución básica con EtOAc (4 × 50 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Producto intermedio 19 (1,7 g, 77 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 9,40 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS: 153 [M + H]⁺; TLC: hexano en EtOAc al 40 %: R_f: 0,40.

30

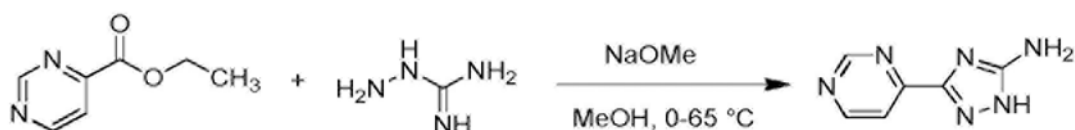
Preparación del Producto intermedio 20

**Producto intermedio 20**

Se siguió el Procedimiento general 13 para obtener el Producto intermedio en bruto 20 (950 mg, 86 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 9,43 (s, 1H), 9,26 (s, 2H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H); TLC: EtOAc en hexano al 40 %: R_f: 0,50.

Preparación del Producto intermedio 21 [Procedimiento general 14]

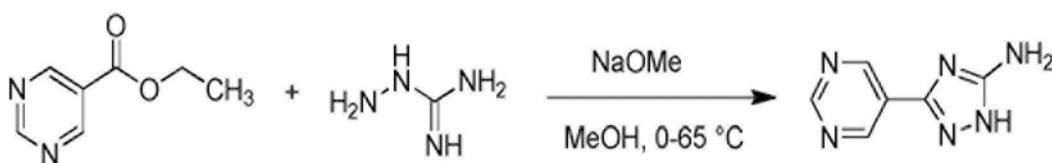
10 En la preparación del Producto intermedio 21 se siguió el Procedimiento general 14.

Procedimiento general 14**Producto intermedio 19****Producto intermedio 21**

15

Se añadió el Producto intermedio 19 (1,6 g, 10,5 mmol) gota a gota a una mezcla agitada vigorosamente de sulfato de aminoguanidina (10,3 g, 42,1 mmol, 4 eq) en NaOMe recién preparado (usando 968 mg, 42,1 mmol de Na en 28 mL de MeOH en seco) a 0 °C. Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 20 h. A continuación se enfrió la mezcla a t.a., se vertió cuidadosamente sobre agua fría con hielo (20 mL) y se concentró al vacío. Se purificó el residuo en bruto sobre alúmina neutra usando 4-MeOH-CHCl₃ al 10 % como eluyente para suministrar el Producto intermedio 21 (500 mg, 26 %). MS: 163 [M + H]⁺; TLC: MeOH en CHCl₃ al 20 %: R_f: 0,20.

20

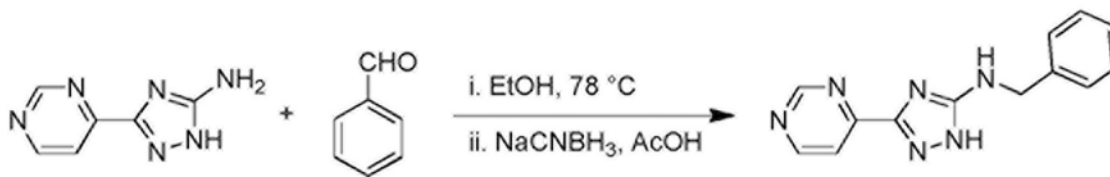
Preparación del Producto intermedio 22**Producto intermedio 20****Producto intermedio 22**

25

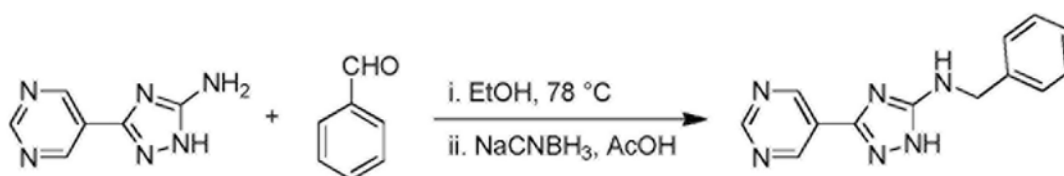
Se siguió el Procedimiento general 14 para obtener el Producto intermedio 22 (500 mg, 45 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 12,44 (br s, 1H), 9,17-9,18 (m, 3H), 6,32 (s, 2H); TLC: MeOH en CHCl₃ al 20 %: R_f: 0,20.

Preparación del Producto intermedio 23

30

**Producto intermedio 21****Producto intermedio 23**

Se siguió el Procedimiento general 10 para obtener el Producto intermedio 23 (210 mg, 34 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 12,80 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,25-7,40 (m, 5H), 4,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H); TLC: 5 EtOAc: R_f: 0,30.

Preparación del Producto intermedio 24**Producto intermedio 22****Producto intermedio 24**

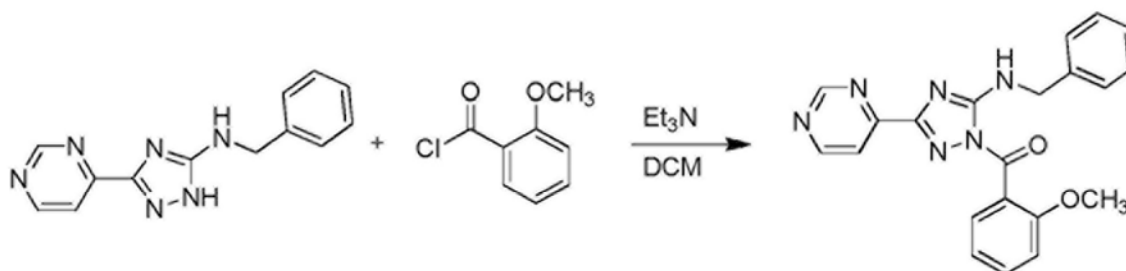
10

Se siguió el Procedimiento general 10 para obtener el Producto intermedio 24 (160 mg, 20 %). MS: 253 [M + H]⁺; TLC: EtOAc: R_f: 0,30.

Preparación del Compuesto 16 [Procedimiento general 11]

15

En la preparación del Compuesto 16 se siguió el Procedimiento 11.

Procedimiento general 11**Producto intermedio 23****Compuesto 16**

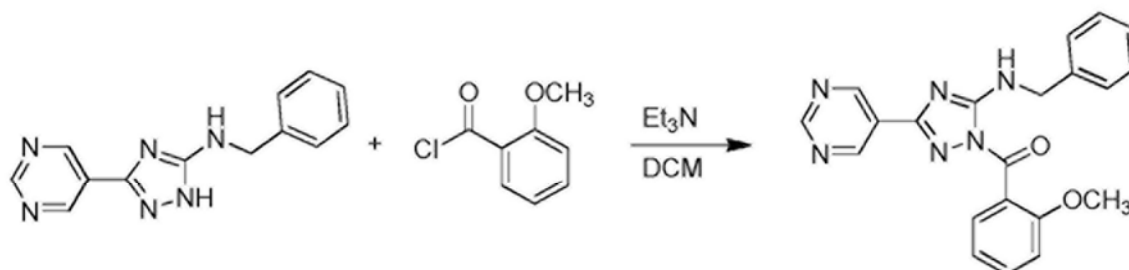
20

Se añadió cloruro de 2-metoxibenzoilo (72 mL, 0,54 mmol, 2 eq) a una solución del Producto intermedio 23 (70 mg, 0,27 mmol) en Et₃N (0,18 mL, 1,35 mmol) y DCM (3 mL) a 0 °C. Se dejó la mezcla resultante en agitación a t.a. durante 2 h. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con DCM (3 × 15 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL), agua (2 × 5 mL) y salmuera (15 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando una mezcla de gradiente de EtOAc-hexano al 0-70 % como eluyente para proporcionar el Compuesto 16 (45 mg, 29 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,08-7,60 (m, 10H), 4,72 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H); MS:

25

387 [M + H]⁺; p.f.: 192-195 °C; TLC: hexano en EtOAc al 40 %: R_f: 0,30.

Ejemplo comparativo 28 - Preparación del Compuesto 17



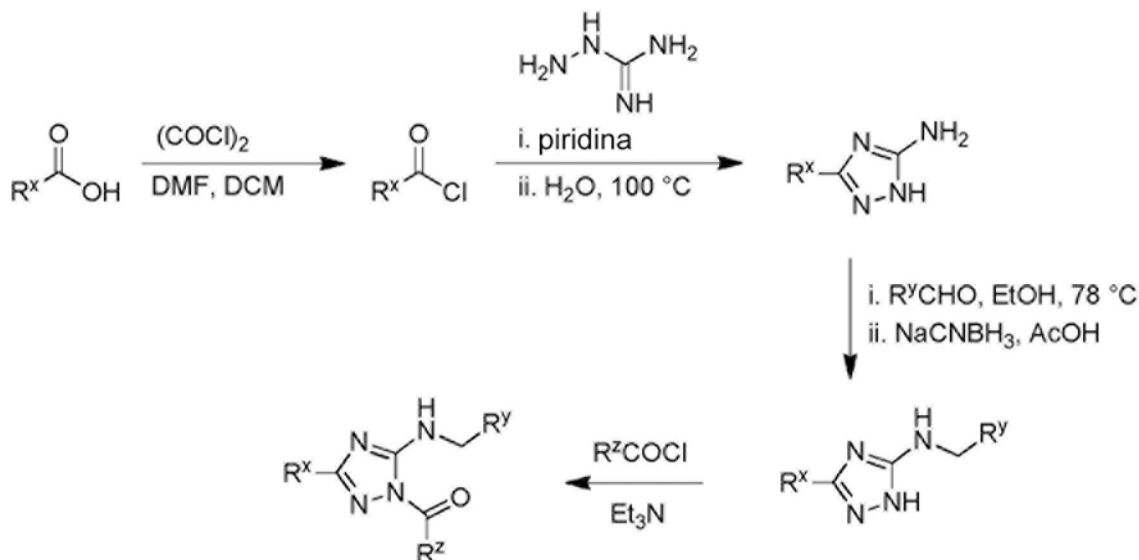
Producto intermedio 24

Compuesto 17

Se siguió el Procedimiento 11 por purificación por HPLC preparatoria para obtener el Compuesto 17 (30 mg, 16 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 8,64 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,07-7,60 (m, 9H), 4,71 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H); MS: 387 [M + H]⁺; p.f.: 154-157 °C; TLC: EtOAc en hexano al 40 %: R_f: 0,20.

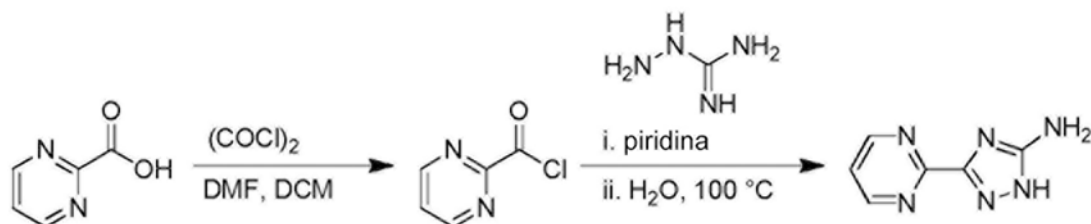
Ejemplo 29 - Preparación del Compuesto 18

Esquema general V. En el Esquema general V mostrado a continuación se describe un esquema sintético útil para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria que incluye el Compuesto 18, donde los términos «R^x», «R^y» y «R^z» son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, u otros grupos evidentes para los expertos en la materia.



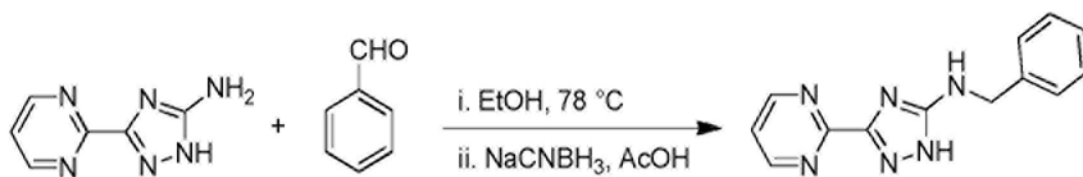
A continuación se ofrece una descripción de la síntesis de los Productos intermedios 25, 26 y el Compuesto 18.

Preparación del Producto intermedio 25

**Producto intermedio 25**

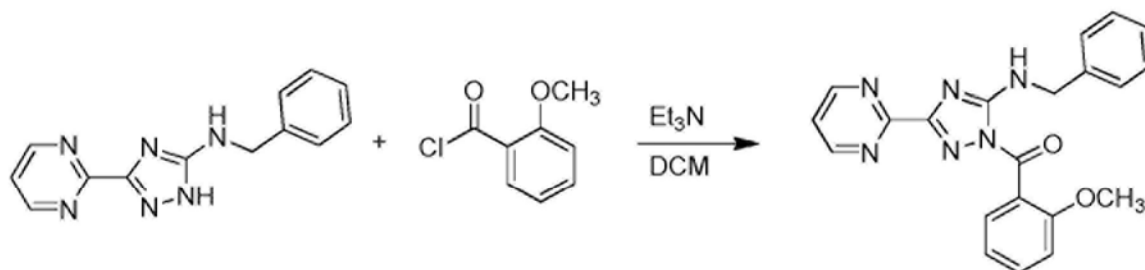
Se añadió cloruro de oxalilo (2,36 mL, 24,2 mmol, 1,5 eq) y una cantidad catalítica de DMF a una solución de ácido pirimidin-2-carboxílico (2 g, 16,1 mmol) en DCM en seco (30 mL) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla resultante a t.a. y se agitó durante 3 h. Se extrajeron los productos volátiles al vacío y se secó minuciosamente el residuo para proporcionar cloruro del ácido pirimidin-2-carboxílico (2,1 g, 14,8 mmol) como un sólido negro. Se añadió el material en bruto en porciones a una solución de sulfato de aminoguanidina (5,5 g, 22,2 mmol, 1,5 eq) en piridina (20 mL) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla resultante a t.a. y se agitó durante 14 h. A continuación se neutralizó la mezcla con NaHCO₃ acuoso saturado, se extrajo con *t*-BuOH (5 × 50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el material en bruto en agua (45 mL) y se calentó la solución resultante a 100 °C durante 24 h. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a t.a., se extrajo con *t*-BuOH (5 × 30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el Producto intermedio 25 (650 mg, 25 %) como un sólido blancuzco. TLC: MeOH en CHCl₃ al 30 % R_f: 0,20.

15 Preparación del Producto intermedio 26

**Producto intermedio 25****Producto intermedio 26**

Se siguió el Procedimiento general 10 para obtener el Producto intermedio 26 (120 mg, 17 %). MS: 253 [M + H]⁺; TLC: EtOAc: R_f: 0,30.

Preparación del Compuesto 18

**Producto intermedio 26****Compuesto 18**

25

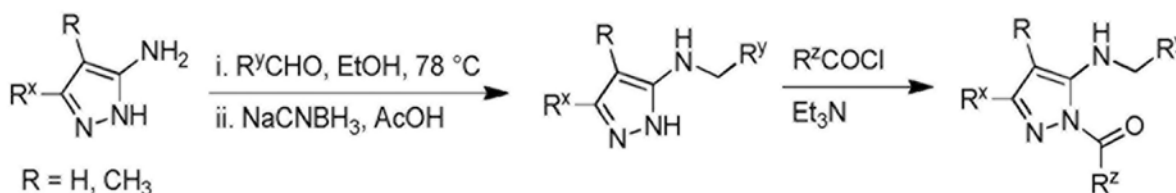
Se siguió el Procedimiento 11 para obtener el Compuesto 18 (32 mg, 21 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 8,86 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,08-7,59 (m, 10H), 4,73 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H); MS: 387 [M + H]⁺; p.f.:

203-205 °C; TLC: hexano en EtOAc al 40 %: R_f: 0,40.

Ejemplo comparativo 30 - Preparación del Compuesto 19

- 5 **Esquema general VI.** En el Esquema general VI mostrado a continuación se describe un esquema sintético útil para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria que incluye el Compuesto 19, donde los términos «R^x», «R^y» y «R^z» son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, u otros grupos
10 evidentes para los expertos en la materia.

Esquema general VI

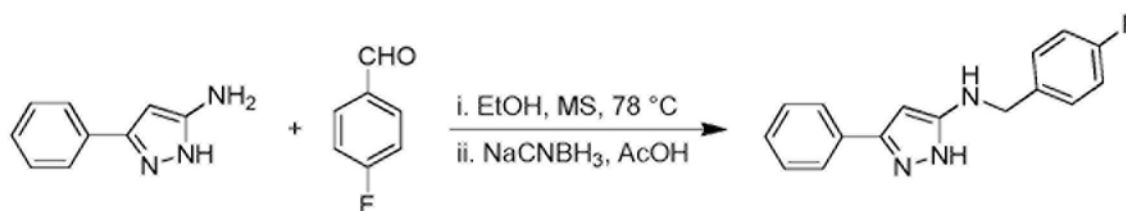


15

Preparación del Producto intermedio 27

En la preparación del Producto intermedio 27 se siguió el Procedimiento general 10.

20 Procedimiento general 10



Producto intermedio 27

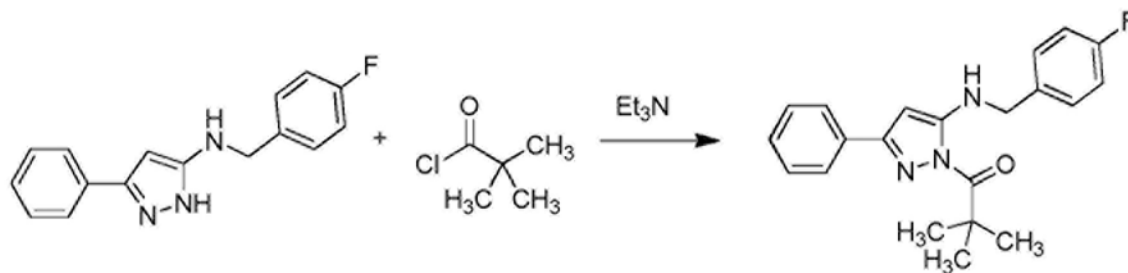
- Se añadió 4-fluorobenzaldehído (0,54 mL, 5,03 mmol, 2 eq) y tamices moleculares (polvo de 4 Å) a una solución de
25 3-amino-5-fenilpirazol (400 mg, 2,51 mmol) en EtOH (20 mL) a t.a. y se calentó a reflujo la mezcla resultante. Después de 8 h, se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadieron AcOH (0,4 mL) y NaCNBH₃ (316 mg, 5,03 mmol, 2 eq). A continuación se dejó calentar la mezcla a t.a. y se agitó durante 15 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en EtOAc (100 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite para eliminar los materiales inorgánicos. A continuación se lavó el filtrado con NaHCO₃ acuoso saturado (2 × 20 mL), agua (20 mL) y salmuera
30 (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando un gradiente de disolvente de EtOAc-éter de petróleo al 0-50 % como eluyente para proporcionar el Producto intermedio 27 (240 mg, 36 %) como un sólido blanquecino. MS: 268 [M + H]⁺; TLC: EtOAc: R_f: 0,60.

35 Preparación del Compuesto 19

En la preparación del Compuesto 19 se siguió el Procedimiento general 15.

Procedimiento general 15

40

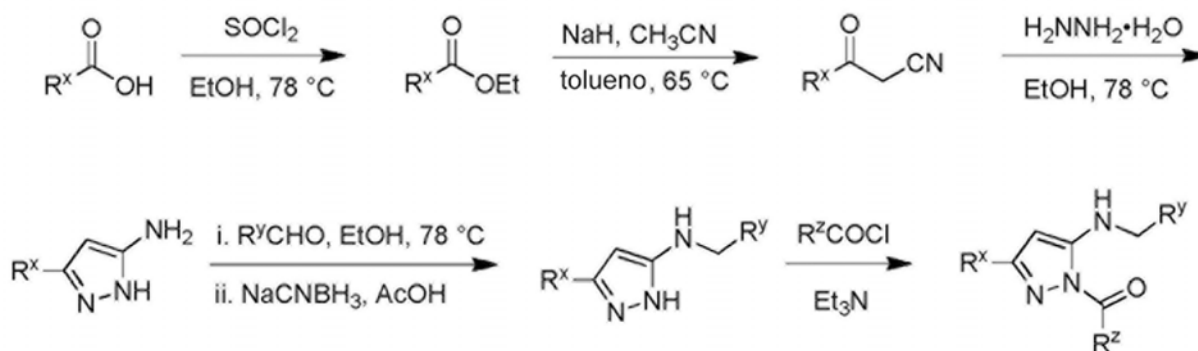
**Producto intermedio 27****Compuesto 19**

Se añadió cloruro de pivaloilo (32 mL, 0,26 mmol, 1,2 eq) a una solución del Producto intermedio 27 (60 mg, 0,22 mmol) en trietilamina (3 mL) a t.a. y se agitó durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (2 × 5 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el compuesto en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando una mezcla de gradiente de EtOAc-hexano al 0-10 % como eluyente para proporcionar el Compuesto 19 (23 mg, 29 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 7,79-7,84 (m, 3H), 7,37-7,49 (m, 5H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,38 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H); MS: 352 [M + H]⁺; TLC: EtOAc en hexano al 20 %: R_f: 0,60.

Ejemplo comparativo 31 - Preparación del Compuesto 20

Esquema general VII. En el Esquema general VII mostrado a continuación se describe un esquema sintético útil para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria que incluye el Compuesto 20, donde los términos «R^x», «R^y» y «R^z» son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, u otros grupos evidentes para los expertos en la materia.

Esquema general VII

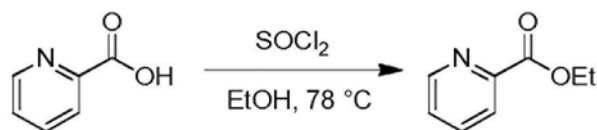


A continuación se ofrece una descripción de las síntesis de los Productos intermedios 28-31 y el Compuesto 20.

Preparación del Producto intermedio 28 [Procedimiento general 16]

En la preparación del Producto intermedio 28 se siguió el Procedimiento general 16.

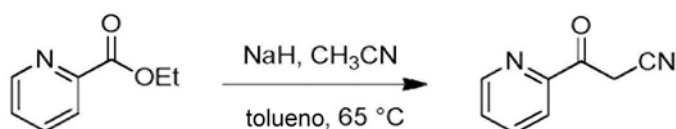
Procedimiento general 16

**Producto intermedio 28**

Se añadió cloruro de tionilo (5,4 mL, 73,2 mmol, 3 eq) a una solución de ácido picolínico (3 g, 24,4 mmol) en EtOH (50 mL) a 0 °C. Se calentó a reflujo la mezcla resultante y se dejó en agitación durante 2 h. A continuación se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente. Se vertió el residuo resultante en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando DCM como eluyente para proporcionar el Producto intermedio 28 (3 g, 81 %) como un líquido incoloro. MS: 152 [M + H]⁺; TLC: MeOH/NH₃ en CHCl₃ al 10 %: R_f: 0,70.

Preparación del Producto intermedio 29 [Procedimiento general 17]

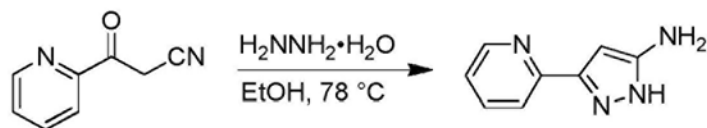
En la preparación del Producto intermedio 29 se siguió el Procedimiento general 17.

**Producto intermedio 28****Producto intermedio 29**

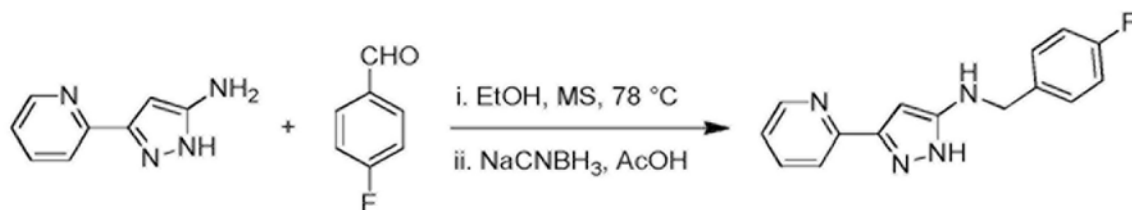
Se añadió lentamente una solución del Producto intermedio 28 (3 g, 19,6 mmol) y CH₃CN (0,8 mL, 19,6 mmol, 1 eq) en tolueno en seco (10 mL) a una mezcla de NaH (784 mg, 19,6 mmol, 1 eq, 60 % en aceite mineral) en tolueno (50 mL) a 65 °C. Se dejó la mezcla resultante en agitación a 65 °C durante 16 h. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a t.a. y se inactivó con agua fría con hielo (20 mL). Se filtró el sólido resultante para proporcionar el Producto intermedio 29 (1,5 g, 53 %) como un sólido marrón. RMN ¹H: (CDCl₃) δ 8,70 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,90-7,94 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 4,41 (s, 2H); MS: 147 [M + H]⁺; TLC: EtOAc: R_f: 0,40.

Preparación del Producto intermedio 30 [Procedimiento general 18]

En la preparación del Producto intermedio 30 se siguió el Procedimiento general 18.

**Producto intermedio 29****Producto intermedio 30**

Se añadió hidracina hidratada (0,34 mL, 6,8 mmol, 1 eq) a una solución del Producto intermedio 29 (1 g, 6,8 mmol) en EtOH (30 mL) a t.a. A continuación se calentó la mezcla a reflujo y se dejó en agitación durante 20 h. A continuación se evaporó el disolvente. Se trituró el material en bruto resultante con Et₂O (2 × 20 mL) y se secó al vacío para proporcionar el Producto intermedio 30 (700 mg, 64 %) como un líquido marrón. RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 8,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,23-7,26 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,84 (br s, 2H); MS: 161 [M + H]⁺; TLC: EtOAc: R_f: 0,20.

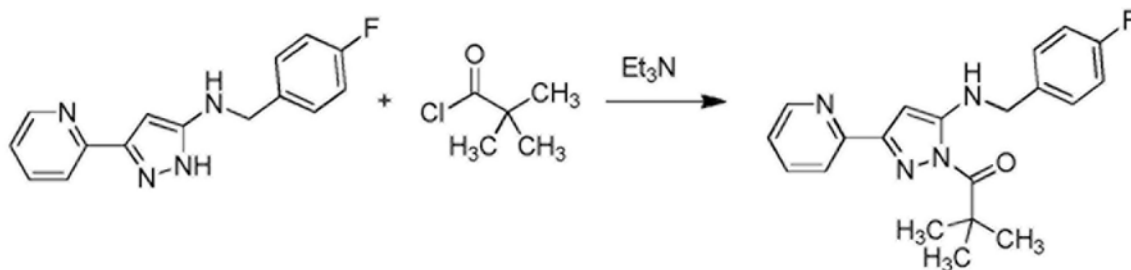
Preparación del Producto intermedio 31**Producto intermedio 30****Producto intermedio 31**

5

Se siguió el Procedimiento general 10 para proporcionar el Producto intermedio 31 (450 mg). MS: 269 [M + H]⁺; TLC: EtOAc: R_f: 0,40.

Preparación del Compuesto 20

10

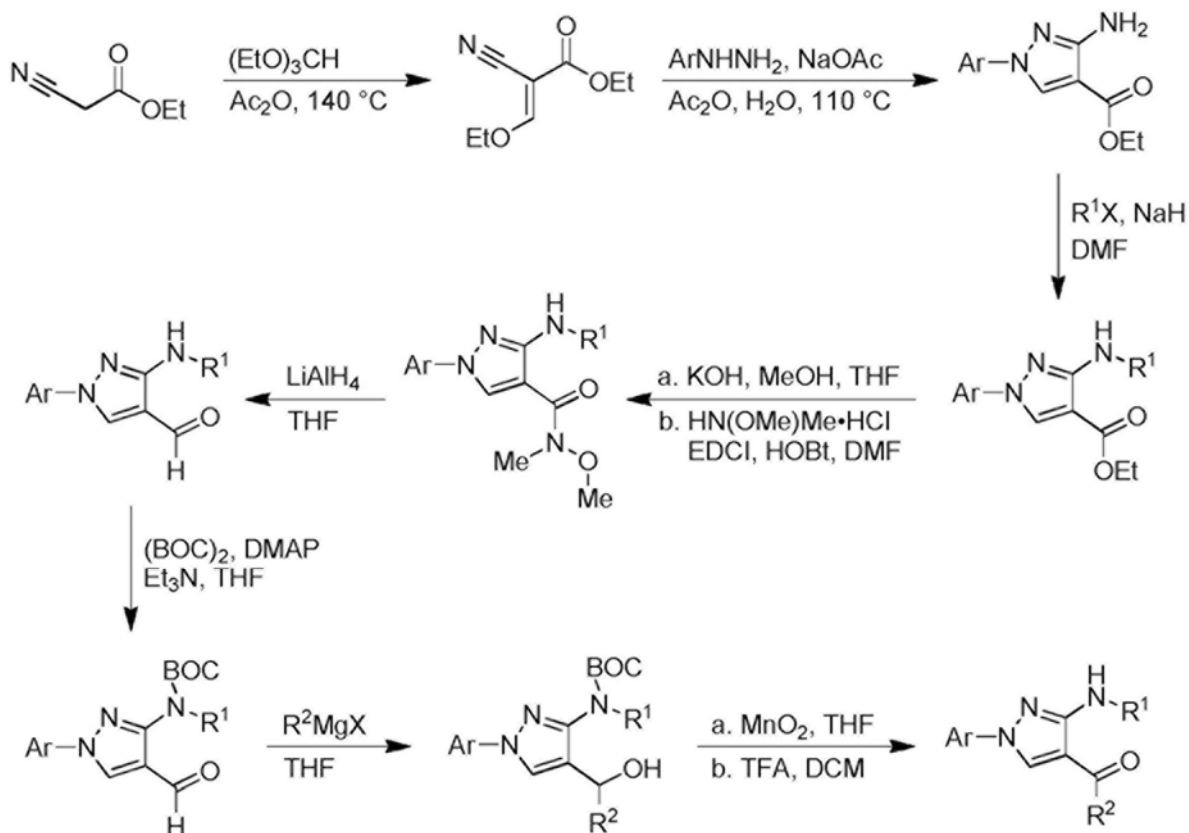
**Producto intermedio 31****Compuesto 20**

Se siguió el Procedimiento 11 para proporcionar el Compuesto 20 (40 mg, 30 %). RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 8,58 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,86-7,98 (m, 3H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,40 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H); MS: 353 [M + H]⁺; p.f.: 102-103 °C; TLC: EtOAc en hexano al 20 %: R_f: 0,60.

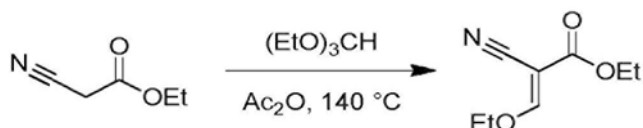
Ejemplo 33 - Esquema general VIII

En el Esquema general VIII mostrado a continuación se describe un esquema sintético útil para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria, donde los términos «Ar», «R¹» y «R²» son tal como se define en el Ejemplo 1.

Esquema general VIII



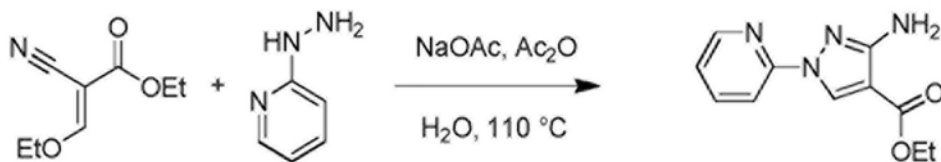
Ejemplo comparativo 34 - Preparación del Producto intermedio 32

**Producto intermedio 32**

5

Se calentó una solución de cianoacetato de etilo (20 g, 176,8 mmol) y ortoformiato de etilo (29,4 mL, 176,8 mmol) en anhídrido acético (100 mL) a 140 °C y se dejó en agitación durante 5 h. A continuación se evaporó el disolvente para proporcionar el Producto intermedio en bruto 32 (23 g, 76 %) como un sólido de bajo punto de fusión. MS: 170 [M + H]⁺; TLC: EtOAc en hexano al 30 %: R_f: 0,40.

Ejemplo comparativo 35 - Preparación del Producto intermedio 33

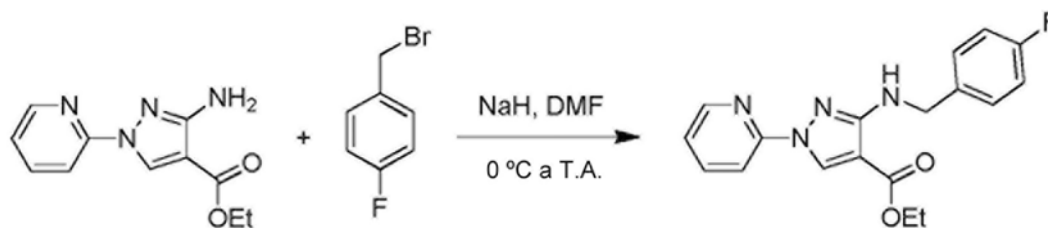
**Producto intermedio 32****Producto intermedio 33**

15

Se añadió acetato de sodio (8,2 g, 100 mmol, 2 eq) a una solución del Producto intermedio 32 (8,45 g, 50,0 mmol) y

2-hidracinopiridina (5 g, 45,5 mmol, 0,9 eq) en AcOH (100 mL) y agua (20 mL). Se calentó la mezcla resultante a 110 °C y se dejó en agitación durante 16 h. A continuación se dejó enfriar la mezcla y se le añadió agua fría con hielo. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar el Producto intermedio 33 (4 g, 38 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 8,48-8,49 (m, 1H), 8,00-8,04 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (br s, 2H), 7,33-7,36 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS: 233 [M + H]⁺; TLC: EtOAc en hexano al 15 %: R_f: 0,50.

Ejemplo comparativo 36 - Preparación del Compuesto 21



Producto intermedio 33

Compuesto 21

10

Se añadió hidruro de sodio (603 mg, 15,1 mmol, 1 eq, 60 % en aceite mineral) a una solución del Producto intermedio 33 (3,5 g, 15,1 mmol) en DMF (300 mL) a 0 °C. Después de 30 minutos, se añadió una solución de bromuro de 4-fluorobencilo (2,85 g, 15,1 mmol, 1 eq) en DMF (50 mL) y se dejó calentar la mezcla resultante a t.a. Después de 5 h, se diluyó la mezcla de reacción con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (5 × 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna sobre gel de sílice (malla de 100-200) usando una mezcla de gradiente de EtOAc-hexano al 0-5 % como eluyente para proporcionar un producto parcialmente puro. A continuación se recrystalizó el material a partir de Et₂O y pentano para proporcionar el Compuesto 21 (2,8 g, 55 %) como un sólido amarillo claro. RMN ¹H: (DMSO-d₆) δ 9,50 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 8,45-8,46 (m, 1H), 8,00-8,05 (m, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 3H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,88 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS: 341 [M + H]⁺; p.f.: 99-100 °C; TLC: EtOAc en hexano al 15 %: R_f: 0,40.

25 Ejemplo 37 - Permeabilidad transcorneal de los compuestos 4 y 22

En este ejemplo, se mide la permeabilidad transcorneal de los compuestos *in vitro* en córneas de conejo extirpadas. Las córneas de conejo extirpadas se adquieren en Pel-Freez y se suministran en medio de cultivo DMEM en hielo durante toda la noche. El aparato de prueba es una cámara de Franz curva de 9 mm (Permeagear) adecuada para ojos de conejo. El compuesto de prueba se prepara en tampón PBS. La solución de compuesto se añade a la cámara del donador donante de la cámara de Franz y el aparato en su conjunto se coloca en una incubadora a 37 °C durante cuatro horas. Durante la incubación y en cada hora posterior, se extrae una muestra de la cámara del receptor y se analiza por HPLC (Shimadzu Prominence) usando una columna C18 (Fenomenex 00F-4605-E0) en fase inversa con acetonitrilo en agua. El coeficiente de permeabilidad aparente P_{ap} (cm/s) se calcula como

35

$$P_{ap} = \frac{1}{AC_0} \times \frac{dM}{dt}$$

donde dM/dt es el flujo (nmol/s) a través de las capas celulares o la córnea, A es el área superficial expuesta (cm²) de la membrana de inserción de la córnea de conejo, y C₀ es la concentración de fármaco inicial (μM) en el compartimento del donador.

40

En la Tabla E siguiente, se presenta la permeabilidad transcorneal P_{ap} en unidades de cm/s para compuestos de ejemplo.

45 Tabla E

N.º comp	P _{ap}
4	2,5 × 10 ⁻⁶

22	$5,7 \times 10^{-6}$
----	----------------------

Ejemplo 38 - Farmacocinética en ratones

- En este ejemplo, se presenta la farmacocinética en ratones para la serie de compuestos de ejemplos #4, #23, #24, #25, #26. Cada compuesto se administra por vía intravenosa (i.v.) como una única dosis por medio de la vena caudal o por vía oral (p.o.) como una única dosis por medio de alimentación forzada gástrica a ratones CD-1 macho de pesos nominales comprendidos entre 20 g y 26 g. Las dosis nominales son de 1 mg/kg y 5 mg/kg para i.v. y p.o., respectivamente. En algunos ejemplos (tipo de dosis tipo A), se preparan dosis p.o. e i.v. disolviendo el compuesto de prueba en dimetilacetamida al 5 % y diluido en tetraetilenglicol para una concentración final de 0,25 mg/mL. En otros ejemplos (tipo de dosis B), se preparan dosis i.v. disolviendo los compuestos de prueba en dimetilacetamida al 20 %, polietilenglicol 300 al 40 % y solución salina con tampón de fosfato al 40 %, y se preparan dosis p.o. disolviendo los compuestos de prueba en suspensión de carboximetilcelulosa (1 % en peso) en agua y dimetilacetamida al 2,5 %.
- Los animales se alojan en jaulas de mantenimiento estándar con comida y agua disponibles a voluntad salvo para los animales usados para dosis p.o. que se mantienen en ayuno durante toda la noche antes de la dosis. Las muestras se toman por triplicado mediante punción cardiaca en momentos antes de la dosis y en 0,083 (sólo i.v.), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 horas tras la administración. El plasma se obtiene mediante centrifugación y se almacena congelado hasta que se analiza mediante LC-MS/MS usando un sistema HPLC a Shimadzu VP acoplado con MS de cuadrupolo triple Applied Biosystems MDS SCIEX API 3000. Los resultados de ensayo se calibran usando muestras de referencia preparadas en un intervalo de entre 1,5 y 5.000 ng/mL.

- Los parámetros farmacocinéticos se calculan a partir de los valores de concentración medios usando un análisis no compartimental tal como se describe a continuación y como resulta evidente para los expertos en la materia. Las semividas ($t_{1/2}$) y las constantes de tasa de eliminación (λ) se determinan mediante regresión lineal logarítmica usando igual ponderación en los tres últimos puntos temporales de muestras finitas. La concentración en el tiempo cero (C_0) para los datos i.v. se establece mediante la extrapolación de regresión lineal logarítmica usando igual ponderación en los tres primeros puntos temporales de muestra. Los valores del área bajo la curva (AUC) se calculan usando integración trapezoidal lineal. El aclaramiento sistémico (CL) se calcula como la proporción entre la dosificación y AUC. El volumen de distribución aparente (V_d) se calcula como la proporción entre CL y λ . El porcentaje de biodisponibilidad oral (%F) se determina a partir de la proporción entre los valores de AUC de i.v. y p.o. ponderados por dosificación.

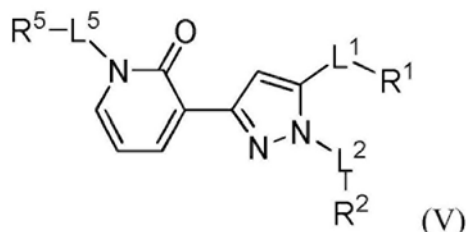
- En la Tabla F mostrada a continuación se recogen los parámetros farmacocinéticos resultantes para cinco compuestos de ejemplo, redondeados a la cifra significativa más cercana.

Tabla F

N.º comp	4	23	24	25	26
Tipo de dosis	A	A	A	B	B
$t_{1/2}$ (h) i.v.	1	0,5	1	0,3	0,3
C_0 (ng/ml) i.v.	300	400	200	100	200
AUC (h·ng/ml) i.v.	100	100	200	40	50
V_d (ml/kg) i.v.	10.000	5.000	8.000	6.000	5.000
CL (ml/kg/h) i.v.	10.000	8.000	5.000	10.000	10.000
$t_{1/2}$ (h) p.o.	6	0,6	1	> 0,3	> 0,3
AUC (h·ng/ml) p.o.	300	80	600	10	20
%F	60	10	70	9	8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, teniendo el compuesto la Fórmula (V):



o una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo;

10 donde

L^1 es $-NR^7-$;

L^2 es $-C(O)-$;

15

L^5 es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-NHSO_2-$ o $-NR^7-$;

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^5 es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R^7 es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y donde cualquier grupo sustituido puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de entre las fracciones siguientes:

(A) $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, oxo, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroarilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(B) alquilo C_1-C_{24} , heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(i) oxo, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, $-CN$, $-CF_3$, $-NO_2$, halógeno, $-COOH$, alquilo C_1-C_{24} no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

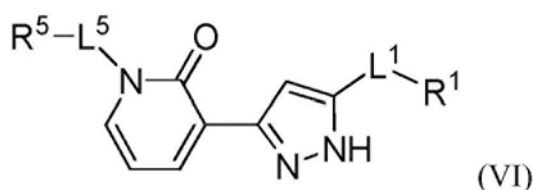
(ii) alquilo C_1-C_{24} , heteroalquilo, cicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido

por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo o heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

2. Un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto, teniendo el compuesto la Fórmula (VI):



o una sal, éster, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo;

donde

L¹ es -NR⁷-;

L⁵ es un enlace, alquileo sustituido o no sustituido, heteroalquileo sustituido o no sustituido, -S-, -SO-, -SO₂-, -O-, -NHSO₂- o -NR⁷-;

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R⁷ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; y donde cualquier grupo sustituido puede estar sustituido por uno o más grupos sustituyentes seleccionados de entre las fracciones siguientes:

(A) -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, oxo, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroarilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(B) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(ii) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo, cicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo y heteroarilo, sustituido

por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heteroarilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo C₁-C₂₄, heteroalquilo de 2 a 20 miembros, cicloalquilo, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros, arilo o heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo C₁-C₂₄ no sustituido, heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde R² es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, opcionalmente donde R² es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, tienilo sustituido o no sustituido y furilo sustituido o no sustituido.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde R² es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R² es heterocicloalquilo seleccionado de entre el grupo que consiste en oxanilo sustituido o no sustituido, oxetanilo sustituido o no sustituido y morfolinilo sustituido o no sustituido.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde R² es arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R² es arilo de anillo fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en benzodioxinilo sustituido o no sustituido y naftilo sustituido o no sustituido.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R¹ es hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde R¹ es heteroarilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R¹ es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, tienilo sustituido o no sustituido y furilo sustituido o no sustituido; opcionalmente además donde R¹ es tienilo sustituido por cloro; o donde R¹ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R¹ es heterocicloalquilo seleccionado de entre el grupo que consiste en morfolinilo sustituido o no sustituido, oxanilo sustituido o no sustituido, y oxetanilo sustituido o no sustituido; o donde R¹ es arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R¹ es arilo de anillo fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en benzodioxinilo sustituido o no sustituido y naftilo sustituido o no sustituido.

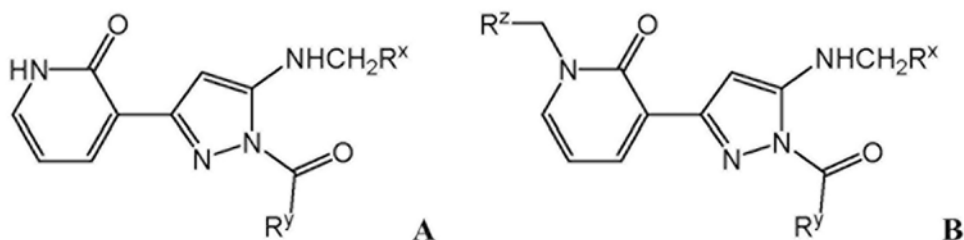
8. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde L⁵ es un enlace o alquileo sustituido o no sustituido, y R⁵ es arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde R⁵ es heteroarilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R⁵ es heteroarilo seleccionado de entre el grupo que consiste en piridilo sustituido o no sustituido, piridazinilo sustituido o no sustituido, pirimidinilo sustituido o no sustituido, tienilo sustituido o no sustituido y furilo sustituido o no sustituido.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde R⁵ es arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R⁵ es arilo de anillo fusionado seleccionado de entre el grupo que consiste en benzodioxinilo sustituido o no sustituido y naftilo sustituido o no sustituido.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde L⁵ es alquileo sustituido o no sustituido, y R⁵ es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; opcionalmente donde R⁵ es heterocicloalquilo seleccionado de entre el grupo que consiste en morfolinilo sustituido o no sustituido, oxanilo sustituido o no sustituido, y oxetanilo sustituido o no sustituido.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una estructura de fórmula A o fórmula B:



donde R^x y R^z se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R^y se selecciona independientemente de entre alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; donde cualquier grupo R^x , R^y o R^z sustituido está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

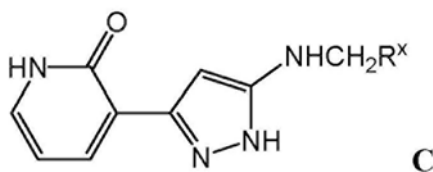
(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde el compuesto tiene una estructura de fórmula C:



donde R^x se selecciona independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo de anillo fusionado sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido; donde cualquier grupo R^x sustituido está sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(i) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre:

(a) oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido por al menos un sustituyente

seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH₂, -SH, -CN, -CF₃, -NO₂, halógeno, -COOH, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, estando el compuesto seleccionado de entre:

3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(2-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(2-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(2-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(2-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(3-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(3-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(3-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(3-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(4-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(4-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(4-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(4-clorofenil)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-[(5-clorotiofen-2-il)metil]-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2,4-dimetoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(4-metiloxan-4-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(tiofen-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]carbonil-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 1-bencil-3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetonitrilo; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1-il]acetonitrilo; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetonitrilo; ácido 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acético; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetonitrilo; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(2-metoxietil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(furan-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-bencil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(1-benzoil-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-(5-[(4-fluorofenil)metil]amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-

[illegible]

[illegible]

[illegible]

- 1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(tiofen-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-(tiofen-3-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 5 3-1-[(2-clorofenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-1-[(4-terc-butilfenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-1-[(4-terc-butilfenil)carbonil]-5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-5-amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il-1,2-dihidropiridin-2-ona; 3-5-amino-1-[(furan-2-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il-1-(piridin-2-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-2-ona; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de etilo; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de etilo; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de etilo; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de etilo; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-(2,2-dimetilpropanoil)-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(2-metoxifenil)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1-[(furan-3-il)carbonil]-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo; 2-[3-(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il]acetato de terc-butilo; y 1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de 1-[(5-[(5-clorotiofen-2-il)metil]amino-3-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1H-pirazol-1-il)carbonil]ciclopropilmetilo.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
16. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde el compuesto es para su uso en el tratamiento de un trastorno trombótico; opcionalmente donde dicho trastorno 25 trombótico es uno o más seleccionado de entre el grupo que consiste en síndrome coronario agudo, tromboembolia venosa, tromboembolia arterial, tromboembolia cardiogénica, coagulación intravascular diseminada y una condición que implica un trombo por coágulo de sangre.
17. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde dicha 30 enfermedad o trastorno es uno o más seleccionado de entre el grupo que consiste en fibrosis, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, dolor y cáncer.
18. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde dicho 35 compuesto actúa inhibiendo la trombina.
19. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde dicha 40 enfermedad o trastorno es un trastorno relacionado con la calicreína, donde dicho trastorno relacionado con la calicreína es uno o más seleccionado de entre el grupo que consiste en una enfermedad trombótica, una enfermedad fibrinolítica, un tipo de cáncer, una condición inflamatoria, una condición dermatológica y una enfermedad oftálmica.
20. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde dicha enfermedad oftálmica es 45 una o más seleccionada de entre el grupo que consiste en edema macular diabético, degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía diabética; o donde dicho tipo de cáncer es uno o más seleccionado de entre el grupo que consiste en adenocarcinoma de cuello uterino, testicular y de pulmón no microcítico; o donde dicha condición inflamatoria es una o más seleccionada de entre el grupo que consiste en septicemia, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, angioedema hereditario y artritis reumatoide; o donde dicha condición dermatológica es una o más seleccionada de entre el grupo que consiste en dermatitis 50 atópica, psoriasis y síndrome de Netherton.
21. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, donde dicho compuesto actúa 55 inhibiendo la calicreína, preferentemente donde dicho compuesto actúa inhibiendo la calicreína tisular y/o la calicreína plasmática.
22. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, donde dicho trastorno relacionado con 60 la calicreína es una enfermedad oftálmica, y donde dicho compuesto o composición farmacéutica se administra por vía oral, en forma de una composición oftálmica aplicada de forma tópica en el ojo o mediante inyección intravítrea, preferentemente donde la composición oftálmica está en forma de gotas oculares.
23. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde el 65 tratamiento tiene un efecto profiláctico.