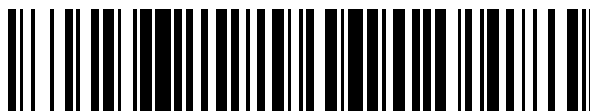


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 431**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 231/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2015 PCT/EP2015/078912**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16091845**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2015 E 15807653 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3230274**

54 Título: **Novedosos compuestos de aril-cianoguanidina**

30 Prioridad:

**08.12.2014 EP 14196766**  
**17.04.2015 EP 15163993**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.08.2019**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**(100.0%)**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**MOWAT, JEFFREY STUART;**  
**STELLFELD, TIMO;**  
**STRESEMANN, CARLO;**  
**HILLIG, ROMAN;**  
**KÖHR, SILKE;**  
**STÖCKIGT, DETLEF;**  
**WEISKE, JÖRG;**  
**BRUMBY, THOMAS;**  
**BARACK, NAOMI;**  
**CHRIST, CLARA;**  
**TER LAAK, ANTONIUS;**  
**BADOCK, VOLKER;**  
**CRAMPTON, ROSEMARY HELEN y**  
**STEFANUTI, IAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 722 431 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

Novedosos compuestos de aril-cianoguanidina

La presente invención se refiere a inhibidores de la proteína-lisina N-metiltransferasa SMYD2 (proteína 2 que contiene los dominios SET y MYND), en particular cianoguanidina-pirazolinás sustituidas inhibidoras de SMYD2, de composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con la invención y su uso profiláctico y terapéutico para trastornos hiperproliferativos, en particular para cáncer, respectivamente trastornos tumorales. La presente invención se refiere además al uso de inhibidores de SMYD2 para hiperplasias benignas, trastornos ateroscleróticos, septicemia, trastornos autoinmunitarios, trastornos vasculares, infecciones víricas, trastornos neurodegenerativos, trastornos inflamatorios, trastornos ateroscleróticos y el control de la fertilidad masculina.

### 10 Antecedentes

Las modificaciones posteriores a la traducción (PTM) de proteínas histonas, tales como acetilación, metilación, fosforilación, y ubiquitilación, juegan papeles esenciales en la regulación de la dinámica de la cromatina y la expresión génica (Jenuwein y Allis, Science, 2001, 293(5532):1074-80). Las combinaciones de diferentes modificaciones en las proteínas histonas, denominadas el 'código histona', extienden la información potencial y regulan la lectura del código genético. Además de las histonas, se ha encontrado que muchas PTM se producen en proteínas que no son histonas. Estas PTM regulan las interacciones proteína-proteína, la estabilidad, localización, y/o actividades enzimáticas de proteínas (Sims y Reinberg, Nat Rev Mol Cell Biol., 2008, 9:815-20). Por tanto, las PTM sobre proteínas no histonas (por ejemplo, sobre factores de transcripción) pueden alterar sustancialmente la función de las proteínas, extendiendo el papel regulador de las PTM a múltiples rutas celulares (Benayoun y Veitia, Trends Cell Biol., 2009, 19(5):189-97). Junto con la fosforilación de la serina, treonina y tirosina, la metilación de la serina juega también un papel crítico en la función celular (Huang y Berger, Curr Opin Genet Dev, 2008, 18(2):152-8). Se encontró inicialmente que las enzimas responsables de la metilación de la lisina se dirigen a histonas. La acumulación de evidencias confirmó que algunas de estas enzimas no son completamente específicas de histonas, sino más bien tienen un espectro más amplio de sustratos de proteínas y se denominan por tanto proteínas lisina metiltransferasas (PKMT) (Lanouette y col., Mol Syst Biol., 2014, 10:724). Se ha notificado la regulación incorrecta de las PKMT en líneas de células de cáncer así como en pacientes con cáncer (Miremadi y col., Hum Mol Genet., 2007, 16 Spec N.º 1:R28-49; Kudithipudi y Jeltsch, Biochim Biophys Acta, 2014, 1846(2):366-379) Por consiguiente, se mostró que la lisina influencia diferentes rutas directamente relacionadas con la transformación oncogénica, proporcionando una lógica para la implicación de las PKMT en cáncer y para el desarrollo de inhibidores de la intervención terapéutica (Mair y col., Trends Pharmacol Sci., 2014, 35(3):136-45; Wagner y Jung, Nat Biotechnol., 2012, 30(7):622-3).

En la presente invención, se describen inhibidores dirigidos contra la proteína 2 que contiene el dominio de PKMT SET y MYND (SMYD2). SMYD2 es un dominio SET catalítico que contiene la proteína metiltransferasa notificada por monometilar algunos restos de lisina en las proteínas histonas y no histonas. Inicialmente SMYD2 se caracterizó por monometilar la lisina 36 de H3 (Brown y col., Mol Cancer., 2006, 5:26) y la lisina 4 cuando interactúa con HSP90a (Abu-Farha y col., Mol Cell Proteomics., 2008, 7(3):560-722008). La metilación de las histonas por SMYD2 se ha vinculado a una transcripción aumentada de genes implicados en la regulación del ciclo celular, la remodelación de la cromatina, y la regulación de la transcripción (Abu-Farha y col., Mol Cell Proteomics., 2008, 7(3):560-722008). Además de la función del SMYD2 en la regulación de la transcripción, algunos estudios descubrieron un importante papel de SMYD2 en la actividad de la metilación sobre las proteínas no histonas estrechamente vinculadas con el cáncer.

Por ejemplo, el gen p53 supresor del tumor está mutado en aproximadamente el 50% de los cánceres humanos y la actividad de la proteína está frecuentemente reprimida en los casos no mutados, indicando un papel central de p53 en la prevención de la tumorigénesis (Levine, Cell, 1997, 88(3):323-31). Esto ha demostrado que la actividad de la proteína p53 está inhibida por la metilación posterior a la traducción mediada por SMYD2 en la lisina 370 (K370) (Wu y col., Biochemistry, 2011, 50 (29): 6488-97; Huang y col., Nature, 2006, 444(7119):629-32;). La base estructural de la metilación de p53 por SMYD2 se ha caracterizado por resolver la estructura cristalina de un complejo ternario con el producto cofactor de la S-adenosilhomocisteína y un péptido sustrato de p53 (Wang y col., J Biol Chem., 2011, 286(44):38725-37). La metilación de K370 reduce la eficacia de unión al ADN de p53 y posteriormente evita la activación de la transcripción de los genes p21 y MDM2 supresores del tumor (Huang y col., Nature, 2006, 444(7119):629-32). En el mismo estudio, una inactivación de SMYD2 y el tratamiento con doxorrubicina conduce a un aumento en la detención del ciclo celular mediado por p53 y la apoptosis en un modelo de línea de células cancerosas. En línea con estas observaciones, se sugirió la baja expresión génica de SMYD2 como marcador predictivo de una respuesta mejorada a la quimioterapia neoadyuvante de doxorrubicina y la ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama (Barros Filho y col., Braz J Med Biol Res., 2010, 43(12): 1225-31). Adicionalmente, se confirmó un papel regulador de SMYD2 sobre la actividad de p53 independientemente en la biología del corazón. SMYD2 se caracterizó en un modelo de cardiomiocitos por ser una proteína cardioprotectora metilando p53, reduciendo por tanto la inducción de la apoptosis mediada por p53 (Sajjad y col., Biochim Biophys Acta., 2014, 1843(11):2556-62). Por tanto, los inhibidores de SMYD2 pueden proporcionar nuevas opciones terapéuticas para los cánceres con inactivación mediada por SMYD2 del supresor tumoral de p53.

Otro estudio desveló un vínculo adicional con la quimioterapia del cáncer descubriendo la metilación dependiente de SMYD2 de la poli(ADP-Ribosa) Polimerasa-1 (PARP1). La metilación de PARP1 en la lisina 528 (K528) reguló

positivamente la actividad de poli(ADP-ribosil)ación de la proteína oncogénica PARP1 en células cancerosa (Piao y col., *Neoplasia*, 2014, 16(3):257-64). PARP1 está implicada en la ruta de escisión base de reparación del ADN. La actividad de PARP1 se conoce como un mecanismo de escape posible de la inducción de la apoptosis por los agentes que dañan el ADN para las células cancerosas (Peralta-Leal y col., *Clin Transl Oncol.*, 2008,10(6):318-23). La inactivación de SMYD2 dio como resultado la reducción de la actividad enzimática de PARP1, sugiriendo que la inhibición de SMYD2 podría aumentar la eficacia de la quimioterapia contra el cáncer (Piao y col., *Neoplasia*, 2014, 16(3):257-64).

La proteína retinoblastoma (Rb) es una proteína supresora tumoral importante adicional regulada por SMYD2.

Rb restringe normalmente la replicación del ADN evitando la progresión de la fase G1 a la fase S replicativa del ciclo de división celular, mediante la unión y la inhibición de los factores de transcripción de la familia E2F (Weinberg, *Cell*, 1995, 81(3):323-30). SMYD2 metila Rb en la lisina 810 (K810) y 860 (K860). la metilación de SMYD2 de K810 potencia la fosforilación de Rb y su disociación de E2F, que promueve la progresión del ciclo celular anómalo a la fase S y la proliferación en el cáncer (Cho y col., *Neoplasia.*, 2012, 14(6):476-86) In línea con estas observaciones, se ha mostrado que la inactivación de SMYD2 en una línea de células de carcinoma escamocelular de esófago (ESCC) que expresan en exceso SMYD2 conduce a la supresión de la proliferación debido a la detención de G1 (Komatsu y col., *Carcinogenesis*, 2009,30(7):1139-46). La chaperona HSP90 es otra proteína regulada por SMYD2. esta proteína es un facilitador crucial de la adicción del oncogén y la supervivencia del cáncer (Whitesell y col., *Nat Rev Cancer.*, 2005, 5(10):761-72). Las células cancerosas son dependientes de la maquinaria de la chaperona HSP90 para proteger las oncoproteínas del plegado incorrecto y la degradación. En un estudio de interacción proteína-proteína, se identificó SMYD2 como una molécula asociada de interacción de HSP90 (Abu-Farha y col., *J Mol Cell Biol.*, 2011, 3(5):301-8). Diferentes estudios desvelaron múltiples sitios de metilación de HSP90 de pendiente de SMYD2 en las lisinas 531 (K531) y 574 (K574) (Hamamoto y col., *Cancer Lett.*, 2014, 351(1): 126-33) y las lisinas K209 y K615 (Abu-Farha y col., *J Mol Cell Biol.*, 2011,3(5):301-8). La metilación mostró ser importante para la dimerización y la estabilidad del complejo de la chaperona. Inicialmente, la regulación de HSP90 por SMYD2 se describió en el mantenimiento del tejido muscular normal (Donlin y col., *Genes Dev.*, 2012, 26(2): 114-9; Voelkel y col., *Biochim Biophys Acta.* 2013, 1833(4):812-22). De forma notable, se notificó un papel adicional de la metilación de HSP90 por SMYD2 en la carcinogénesis humana (Hamamoto y col., *Cancer Lett.*, 2014, 351(1): 126-33). La inactivación de SMYD2 en líneas celulares cancerosas desestabilizó las oncoproteínas ERBB2 y CDK4, y la expresión en exceso de HSP90 metilada aceleró la proliferación de líneas de células modelo indicando un papel promotor del cáncer adicional de SMYD2.

En el modelo MCF7 de cáncer de mama se ha demostrado que SMYD2 media en la metilación del receptor alfa del estrógeno (ER $\alpha$ ) en la lisina 266 (K266). SMYD2 por tanto tiene un papel potencial en el cáncer de mama mediante el ajuste fino de las funciones de ER $\alpha$  y la expresión génica inducida por el estrógeno (Zhang y col., *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2013, 110(43):17284-9; Jiang y col., *J Mol Biol.* 2014, 426(20):3413-25).

En cánceres, algunos estudios detectaron una expresión anormalmente alta de SMYD2. en un modelo de leucemia mieloide aguda agresiva (LMA) que contiene la oncoproteína de fusión MLL-AF9, se identificó la expresión de SMYD2 como parte de un programa de genes de autorenovación anómalos vinculados a citoblastos de leucemia y a un mal pronóstico (Zuber y col., *Genes Dev.*, 2011, 25: 1628-1640). Diferentes estudios notificaron la expresión en exceso de SMYD2 en líneas de células cancerosas así como en ESCC, carcinoma de vejiga, cáncer gástrico y en pacientes con leucemia linfoblástica aguda pediátrica (Komatsu y col., *Carcinogenesis*, 2009, 30(7):1139-46 y *Br J Cancer.*, 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.543; Cho y col., *Neoplasia.*, 2012, 14(6):476-86; Sakamoto y col, 2014, 38(4):496-502). Expresión de SMYD2 notablemente mayor en ESCC, cáncer gástrico, y pacientes con leucemia linfoblástica aguda correlacionada con tasa de supervivencia menor y se sugirió que era un marcador de pronóstico clínicamente relevante, indicando además un papel oncogénico de SMYD2 (Komatsu y col., *Carcinogenesis*, 2009, 30(7):1139-46 y *Br J Cancer.*, 2014, doi: 10.1038/bjc.2014.543; Sakamoto y col., *Leuk Res.*, 2014, 38(4):496-502). En los experimentos de validación en estos informes, la inactivación de SMYD2 en la expresión en exceso de ESCC, modelos de líneas de células de cáncer de vejiga y gástrico redujo significativamente la proliferación celular. Una explicación potencial subyacente para la expresión mayor de SMYD2 en pacientes con cáncer se describió para ESCC. El gen SMYD2 se localizó en una región genómica alrededor de1q32-q41 que se ha encontrado que está amplificada frecuentemente en líneas de células y pacientes de ESCC (Komatsu y col., *Carcinogenesis*, 2009, 30(7): 1139-46; Pimkhaokham y col., *Jpn J Cancer Res.*, 2000, 91(11):1126-33).

Estos estudios indican que las proteínas SMYD2 juegan un papel esencial en varias patologías. sería deseable por tanto encontrar inhibidores potentes y selectivos que eviten la activación de metilación de SMYD2.

### **Técnica anterior**

El documento WO 2006/072350 desvela pirazolinias sustituidas con cianoguanidina y el uso de dichos compuestos como medicamentos relacionados con el campo de la coagulación de la sangre. Los ejemplos de esta solicitud consisten solo en 3-(4-clorofenil)- 4,5-dihidro-1H-pirazoles, que son solo inhibidores débiles de SMYD2. No existe ejemplo específico que esté cubierto por la fórmula (I) como se describe y define en el presente documento.

El documento WO 2005/007157 desvela pirazolinias como antagonistas de PAR-1 para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los ejemplos específicos desvelados en el documento WO

2005/007157 no están cubiertos por la fórmula (I) como se describe y define en el presente documento.

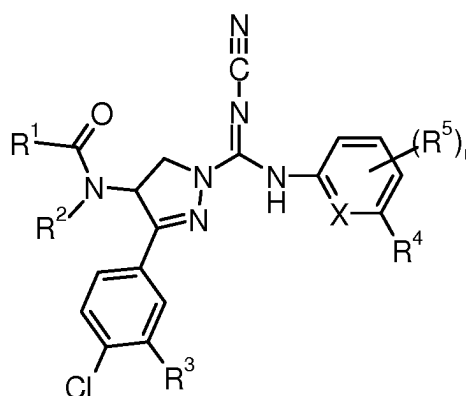
El documento WO 1991/11438 desvela pirazolinas artropodocidas. Los 4,5-dihidro-1*H*-pirazoles reivindicados pueden estar sustituidos en la posición 4, pero no con un átomo de nitrógeno en esta posición. Los ejemplos específicos desvelados en el documento WO 1991/11438 no están cubiertos por la fórmula (I) como se describe y define en el presente documento.

Basándose en la estructura química, se han descritos solo muy pocos tipos de inhibidores Smyd 2 hasta la fecha. Ferguson et. al. notificaron el descubrimiento de AZ505 y la estructura cristalina de Smyd2 en complejo con AZ505 (Structure 19, 1262-1273, 7 de septiembre de 2011). SGC en colaboración con Ely Lilly y Company publicaron el descubrimiento del inhibidor Smyd2 LLY-507 (página principal de SGC, URL: <http://www.thesgc.org/chemical-probes/ILY-507>). No se han notificado hasta la fecha inhibidores que muestren actividad *in vivo*.

Por consiguiente, sería deseable proporcionar novedosos compuestos que tienen que tengan propiedades profilácticas y terapéuticas.

Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como inhibidores de la proteína SMYD2 para el uso profiláctico y terapéutico en los trastornos hiperproliferativos, en particular para cáncer, respectivamente trastornos tumorales, para hiperplasias benignas, trastornos ateroscleróticos, septicemia, trastornos autoinmunitarios, trastornos vasculares, infecciones víricas, trastornos neurodegenerativos, trastornos inflamatorios, trastornos ateroscleróticos y el control de la fertilidad masculina.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula general (I)



(I)

en los que:

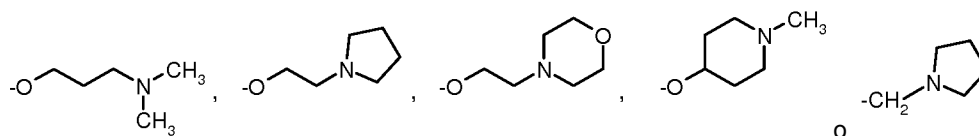
R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que está sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, -NH<sub>2</sub> o -NHCH<sub>3</sub>,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un metilo o un grupo etilo,

R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor o cloro, o un grupo metilo,

R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre: -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> representa un átomo de flúor o cloro o un grupo seleccionado entre: -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,



X representa CH o N,

r representa 0 o 1,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E/Z, tautómeros, solvatos, las sales y

solvatos fisiológicamente aceptables de estas sales pueden utilizarse profiláctica y terapéuticamente en un amplio intervalo de enfermedades, especialmente en enfermedades hiperproliferativas, y más especialmente en cáncer, respectivamente, tratamiento de tumores.

Los términos, como se ha mencionado en la presente invención se basan en las siguientes definiciones:

#### 5 Alquilo

El término "-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1 -  
10 etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o un grupo 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, más particularmente de 1, 2 o 3 átomos de carbono ("-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), por ejemplo un metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo.

#### Alcoxi

15 El término "-alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse que significa preferentemente un grupo monovalente saturado lineal o ramificado, de fórmula -O(-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo), in que el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se ha definido anteriormente, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, pentoxi, *iso*-pentoxi, o *n*-hexoxi, o un isómero de los mismos.

20 Los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración del (*R*) o (*S*). En ciertos ejemplos, la asimetría puede también estar presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace dado, por ejemplo, el enlace central contiguo a dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

25 Pueden estar también presentes sustituyentes en un anillo en su formar *cis* o *trans*. se pretende que las mencionadas configuraciones estén incluidas en el ámbito de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros separados, puros o parcialmente purificados y los estereoisómeros o las mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de esta invención se incluyen también en el ámbito de la presente invención. La purificación y la separación de dichos materiales puede realizarse por técnicas convencionales conocidas en la materia.

30 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos adecuados son los ácidos tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y alcanforsulfónico. Las mezclas de diaestereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas mediante procedimientos conocidos  
35 en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan a continuación de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de la cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, seleccionada íntimamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quirales adecuadas se fabrican por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas  
40 otras, todas seleccionables de forma rutinaria. Son también útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden igualmente obtenerse mediante síntesis quiral utilizando materiales de partida ópticamente activos.

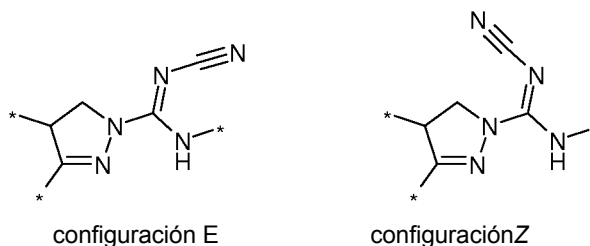
A fin de limitar diferentes tipos de isómeros de cada referencia diferente se preparan de acuerdo con las reglas de la IUPAC Sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

45 La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo,  
50 azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I y <sup>131</sup>I, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Tritiados y carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida aumentada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse  
55 generalmente por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, tales como mediante los

procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos posteriores en el presente documento usando variaciones isotópicas adecuadas de reactivos adecuados.

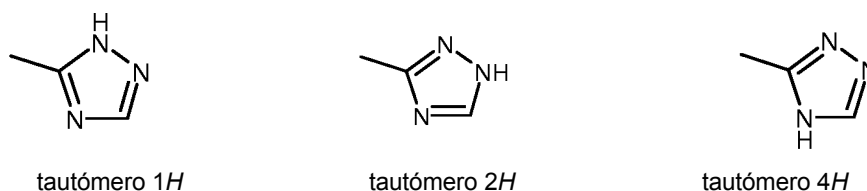
- 5 La presente invención incluye todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier proporción. el aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo un enantiómero o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención puede conseguirse mediante cualquier estado adecuado del procedimiento de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

El resto de cianoguanidina puede adoptar formalmente la configuración *E* o *Z*:



- 10 Se supone, que a temperaturas relevantes, los dos isómeros están presentes en un equilibrio rápido, y no se pueden distinguir analítica o preparativamente, como se describe de forma similar para las *N,N,N',N'*-tetrametilcianoguanidinas (C. Gordon McCarty y Donald M. Wieland: *Syn-Anti Isomerization Involving the N-Cyanoimino Group*; *Tetrahedron Letters* n.º 22, PP. 1787-1790, 1969). Por lo tanto, cualquier representación de la cianoguanidina usada en el presente documento representa ambos isómeros.

- 15 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto pirazol como un grupo heteroarilo por ejemplo puede existir como un tautómero *1H*, o un tautómero *2H*, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, o un resto triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero *1H*, un tautómero *2H*, o un tautómero *4H*, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros *1H*, *2H* y *4H*, *viz.*:



- 20 La presente invención incluye todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención como tautómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como *N*-óxidos, que se definen porque al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención se oxida. La presente invención incluye todos los *N*-óxidos mencionados posibles.

- 25 La presente invención también se refiere a las formas útiles de los compuestos como se desvela en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y coprecipitados.

- 30 Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, en el que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo como un elemento estructural de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, son posibles, por ejemplo, un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *etc.* solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos los mencionados hidratos o solvatos.

- 35 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo como una base libre, o como un ácido libre, o como un ion híbrido, o puede existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, tanto una sal de adición orgánica como inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, habitualmente usada en farmacia.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col.

"Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que transporta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico, o ácido nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, laúrico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adipico, alginico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o ácido tiocianico, por ejemplo.

Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da como resultado un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiazina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base de sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes como haluros de alquilo bajo tales como cloruros de metilo, etilo, propilo, y butilo, bromuros y yoduros; dialquilsulfatos de tipo dimetilsulfato, dietilsulfato, y dibutilsulfato; y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo similares a bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico adecuado mediante cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base adecuada mediante una variedad de procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención en forma de sales individuales o en forma de cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, bien como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

De particular interés son aquellos compuestos de la fórmula general (I), en la que

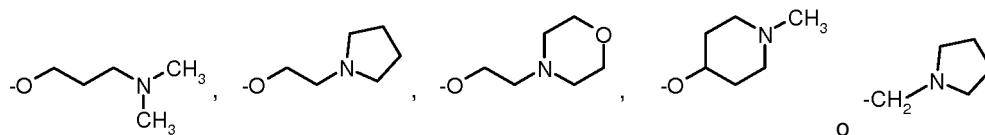
R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre: -CH<sub>2</sub>-OH, -CH(OH)-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>,

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un metilo o un grupo etilo,

R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor o cloro, o un grupo metilo,

R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre: -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>5</sup> representa un átomo de flúor o cloro o un grupo seleccionado entre: -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,



X representa CH o N,

r representa 0 o 1,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, Isómeros E/Z, tautómeros, solvatos, sales y solvatos fisiológicamente aceptables de estas sales.

Debe apreciarse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación comprendida en cualquier realización o aspecto de la presente invención de los compuestos de fórmula general (I), anterior.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que está sustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo hidroxilo o amino.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

5 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R<sup>2</sup> representa un grupo metilo o un etilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor o cloro o un grupo metilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

15 R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor o cloro.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R<sup>3</sup> representa un átomo de cloro.

20 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

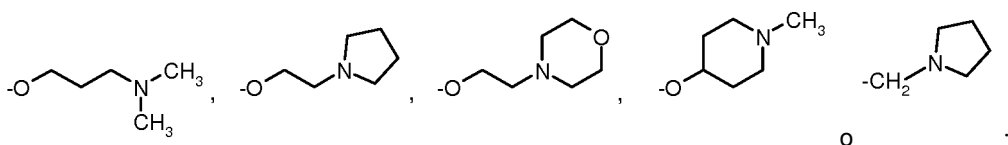
R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre: -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre: -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> u -OCF<sub>3</sub>.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

25 R<sup>5</sup> representa un átomo de flúor o cloro o un grupo seleccionado entre: -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,

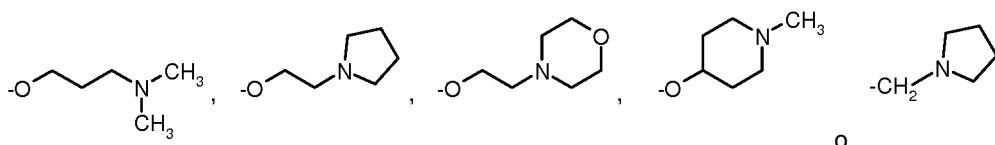


En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

R<sup>5</sup> representa un átomo de flúor o cloro.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

30 R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado entre: -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,





En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

X representa CH o N.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

X representa CH.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

X representa N.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

r representa 0 o 1.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

10 r representa 0.

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

r representa 1.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), anterior, en los que:

15 R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado entre: -CH<sub>2</sub>-OH, -CH(OH)-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

De interés seleccionado son aquellos compuestos de la fórmula general (I):

- (2S)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- 20 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-N-metilacetamida;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilglicinamida;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 25 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 30 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida Isómero 2;
- 35 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-beta-alaninamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- 40 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida Isómero 2;
- (2S)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-

- 2-hidroxipropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- (2R)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxipropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
  - 5 - *Rac*-4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida;
  - 4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida Isómero 1;
  - 4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida Isómero 2;
  - 10 - *Rac*-N-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
  - N-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
  - 15 - N-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
  - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
  - N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
  - 20 - N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
  - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
  - 25 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
  - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
  - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
  - 30 - *Rac*-N-{1-[N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamimidoil]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il}-N-etil-2-hidroxiacetamida;
  - N-{1-[N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamimidoil]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il}-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
  - 35 - N-{1-[N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamimidoil]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il}-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
  - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
  - N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
  - 40 - N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
  - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilglicinamida;
  - 45 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
  - N-[1-{N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;

- N-[1-{N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 5 - N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 10 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 15 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 20 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 25 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 30 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 35 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 40 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 45 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-

dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;

- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-{2-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 5 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-carbamimidoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 10 - N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 15 - N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida Isómero 1;
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida Isómero 2 y
- 20 - *Rac*-N-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-carbamimidoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;

así como sus polimorfos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E/Z, tautómeros, solvatos, sales y solvatos fisiológicamente aceptables de estas sales.

De interés seleccionado son aquellos compuestos de la fórmula general (I):

- 25 - (2*S*)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-2-hidroxi-N-metilacetamida;
- 30 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etilglicinamida;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 35 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 40 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-beta-alaninamida;
- 45 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida (mezcla de diastereómeros 1:1);

- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida Isómero 2;
- 5 - (2*S*)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- (2*R*)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- 10 - *Rac*-4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida;
- 4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida Isómero 1;
- 4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida Isómero 2;
- 15 - *Rac*-N-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 20 - N-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 25 - N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 30 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 35 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 40 - N-[1-{N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-(N'-ciano-N-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 45 - N-[1-(N'-ciano-N-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-

N-etilglicinamida;

- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 5 - N-[1-{N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 10 - N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 15 - N-[1-{N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 20 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 25 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 30 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 35 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 40 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 45 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;

- N-[1-(N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 5 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 10 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 15 - N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 20 - N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida Isómero 1;
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida Isómero 2
- 25 - *Rac*-N-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-N<sup>2</sup>-metilglicinodiacético
- 30 - N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-N<sup>2</sup>-metilglicinodiacético Isómero 1
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-N<sup>2</sup>-metilglicinodiacético Isómero 2
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-N<sup>2</sup>-metil-D-alaninamida
- 35 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-3-metil-D-isovalinamida
- N-[1-(N'-Ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]- 3-metil-D-isovalinamida Isómero 1
- 40 - N-[1-(N'-Ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]- 3-metil-D-isovalinamida Isómero 2
- N-[1-(N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-leucinamida
- N-[1-(N'-Ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-valinamida y
- 45 - N-[1-(N'-Ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-valinamida

así como sus polimorfos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E/Z, tautómeros, solvatos, sales y

solvatos fisiológicamente aceptables de estas sales.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar para el tratamiento profiláctico y terapéutico en tratamientos hiperproliferativos, especialmente en cáncer, respectivamente trastornos tumorales.

5 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar como inhibidores de SMYD2 en hiperplasias benignas, trastornos ateroscleróticos, septicemia, trastornos autoinmunitarios, trastornos vasculares, infecciones víricas, trastornos neurodegenerativos, trastornos inflamatorios, trastornos ateroscleróticos y el control de la fertilidad masculina.

10 La presente invención se refiere además a la producción de un medicamento que comprende un compuesto de fórmula general (I). Se puede usar dicho medicamento profiláctico y terapéuticamente en un mamífero humano o en otro mamífero.

La presente divulgación incluye también además profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención.

El término "profármacos" designa aquí compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que se convierten (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente) en compuestos de acuerdo con la invención durante su tiempo de permanencia en el cuerpo.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de forma sistémica y/o local. A tal fin, pueden administrarse de una manera adecuada, tales como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica, como un implante o estent.

Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

20 Adecuadas para la administración oral son las formas de administración que trabajan de acuerdo con técnica anterior, que libera los compuestos de acuerdo con la invención de rápidamente y/o en forma modificada y comprende los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no revestidos o revestidos, por ejemplo revestidos con revestimientos entéricos, que se disuelven lentamente o revestimientos insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral o películas/oblas, películas/liofilizados, 25 cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

30 La administración parenteral puede tener lugar con evitación de una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbal) o con implicación de una absorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, las formas de administración adecuadas son, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos liofilizados o estériles.

35 Para las otras rutas de administración, son adecuadas, por ejemplo, las formas de dosificación para la inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales, aerosoles nasales; comprimidos, películas/oblas o cápsulas para aplicarse por vía lingual, por vía sublingual o por vía bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, lociones para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o prótesis.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración mencionadas. Esto puede tener lugar de una manera conocida mezclando con auxiliares farmacéuticamente aceptables inertes no tóxicos. Estos auxiliares incluyen, entre otros, transportadores (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros 45 sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

La presente invención proporciona además medicamentos que comprenden los compuestos de acuerdo con la invención, usualmente junto con uno o más auxiliares inertes no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y su uso para los fines mencionados.

50 La formulación de los compuestos de acuerdo con la invención para dar productos farmacéuticos tiene lugar de una manera conocida por se convirtiendo los principios activos con los excipientes habituales en la tecnología farmacéutica en la forma de administración deseada.

Los auxiliares que se pueden emplear a este respecto son, por ejemplo, sustancias transportadoras, cargas, disgregantes, aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes y adsorbentes, diluyentes, disolventes,



codisolventes, emulsionantes, solubilizantes, enmascaradores de aromas, colorantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, sales para alterar la presión osmótica o tampones. Debe hacerse referencia a este respecto a Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980). Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma sólida, por ejemplo as comprimidos, comprimidos revestidos, 5 píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdérmicos o en forma semisólida, por ejemplo como pomadas, cremas, geles, supositorios, emulsiones o en forma líquida, por ejemplo como soluciones, tinturas, suspensiones o emulsiones.

En el contexto de la invención, los auxiliares pueden ser, por ejemplo, sales, sacáridos (monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, oligosacáridos, y/o polisacáridos), proteínas, aminoácidos, péptidos, grasas, ceras, aceites, hidrocarburos y derivados de los mismos, donde los auxiliares pueden ser de origen natural u obtenerse mediante síntesis o síntesis 10 parcial.

Especialmente adecuados para la administración oral o peroral son los comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

Especialmente adecuados para la administración parenteral son las suspensiones, emulsiones y especialmente soluciones.

## 15 Dosis y administración

Basándose en las técnicas de laboratorio normalizadas conocidas para evaluar los compuestos útiles para el tratamiento de los trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante ensayos de toxicidad normalizados y mediante ensayos farmacológicos normalizados para la determinación del tratamiento de las dolencias identificadas en mamíferos, y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas dolencias, la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del principio activo que se va a administrar en el tratamiento de una de estas dolencias puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones como el compuesto concreto y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la dolencia tratada.

La cantidad total del principio activo que se va a administrar estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los calendarios de dosificación clínicamente útiles variarán de una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Además, "los descansos de fármacos" en los que un paciente no se dosifica con un fármaco durante un determinado periodo de tiempo, pueden ser beneficiosos para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una forma de dosificación puede contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1500 mg de principio activo, y puede administrarse una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosificación diaria promedio para la administración mediante inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión será preferentemente de entre 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación 25 rectal diaria promedio estará preferentemente entre 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio estará preferentemente entre 0,01 a 200 mg/kg del peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio estará preferentemente entre 0,1 a 200 mg administrados entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será preferentemente la requerida para mantener una dosis diaria de entre 0,01 a 200 mg/kg. El régimen de dosificación de la inhalación diaria promedio será preferentemente de 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la dolencia como de determina por el médico a cargo del tratamiento, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y la dolencia general del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones del fármaco, y similares. El modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o composición del mismo pueden discernirse por los expertos en la técnica usando ensayos de tratamiento convencionales.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para la profilaxis y el tratamiento de trastornos humanos, en particular trastornos tumorales.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en particular para inhibir o reducir la proliferación celular y/o la división celular y/o para inducir la apoptosis.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en particular para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como, por ejemplo,

- 55 - psoriasis,
- queloides y otras hiperplasias de la piel,
- hiperplasias prostáticas benignas (BPH),
- tumores sólidos y

- tumores hematológicos.

Los tumores sólidos que se pueden tratar de acuerdo con la invención son, por ejemplo, tumores de la mama, el tracto respiratorio, el cerebro, los órganos reproductores, el tracto gastrointestinal, el tracto urogenital, el ojo, el hígado, la piel, la cabeza y el cuello, la glándula tiroidea, la glándula paratiroides, los huesos y el tejido conectivo y la metástasis de estos tumores.

5

Los tumores hematológicos que se pueden tratar son, por ejemplo,

- mielomas múltiples,
- linfomas o
- leucemias.

10 Los tumores de mama que se pueden tratar son, por ejemplo:

- carcinomas de mama con estado receptor de hormonas positivo
- carcinomas de mama con estado receptor de hormonas negativo
- carcinomas de mama positivo para Her-2
- carcinomas de mama receptores de hormonas y negativos para Her-2
- 15 - carcinomas de mama asociados a BRCA
- carcinomas de mama inflamatorios.

Los tumores del tracto respiratorio que se pueden tratar son, por ejemplo,

- carcinomas bronquiales no microcíticos tales como carcinoma escamocelular, adenocarcinoma, carcinoma macrocítico y
- 20 - carcinomas bronquiales microcíticos.

Los tumores del cerebro que se pueden tratar son, por ejemplo,

- gliomas,
- glioblastomas,
- astrocitomas,
- 25 - meningiomas y
- meduloblastomas.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos que se pueden tratar son, por ejemplo:

- carcinomas de próstata,
- tumores malignos del epidídimo,
- 30 - tumores testiculares malignos y
- carcinomas del pene.

Los tumores de los órganos reproductores femeninos que se pueden tratar son, por ejemplo:

- carcinomas endometriales
- carcinomas de cuello de útero
- 35 - carcinomas de ovario
- carcinomas vaginales
- carcinomas vulvares

Los tumores del tracto gastrointestinal que se pueden tratar son, por ejemplo:

- carcinomas colorrectales
- 40 - carcinomas anales
- carcinomas de estómago
- carcinomas de páncreas
- carcinomas de esófago
- carcinomas de vesícula biliar
- 45 - carcinomas del intestino delgado
- carcinomas de glándulas salivares
- tumores neuroendocrinos
- tumores del estroma gastrointestinal

Los tumores del tracto urogenital que se pueden tratar son, por ejemplo:

- carcinomas de la vejiga urinaria
- carcinomas de células renales
- carcinomas de la pelvis renal pelvis y tracto urinario inferior

Los tumores del ojo que se pueden tratar son, por ejemplo:

- 5
- retinoblastomas
  - melanomas intraoculares

Los tumores del hígado que se pueden tratar son, por ejemplo:

- carcinomas hepatocelulares
- carcinomas colangiocelulares

10 Los tumores de la piel que se pueden tratar son, por ejemplo:

- melanomas malignos
- basaliomas
- espinaliomas
- sarcomas de Kaposi

15 - carcinomas de células de Merkel

Los tumores de la cabeza y el cuello que se pueden tratar son, por ejemplo:

- carcinomas de laringe
- carcinomas de la faringe y la cavidad oral
- carcinomas de estructura de la línea media (por ejemplo, NMC, C.A. French, Annu. Rev. Pathol. 2012, 7: 247-265)

20 Los sarcomas que se pueden tratar son, por ejemplo:

- sarcomas de tejidos blandos
- osteosarcomas

Los linfomas que se pueden tratar son, por ejemplo:

- 25
- linfomas no de Hodgkin
  - linfomas de Hodgkin
  - linfomas cutáneos
  - linfomas del sistema nervioso central
  - linfomas asociados a SIDA

Las leucemias que se pueden tratar son, por ejemplo:

- 30
- leucemias mieloides agudas
  - leucemias mieloides crónicas
  - leucemias linfáticas agudas
  - leucemias linfáticas crónicas
  - leucemias de células pilosas

35 Ventajosamente, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para la profilaxis y/o el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para el receptor del andrógenos, carcinomas de cuello de útero, carcinomas de mama, en particular, carcinomas de mama negativos para el receptor de hormonas, carcinomas de mama positivos para el receptor de hormonas receptor o carcinomas de mama asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas endometriales y carcinomas colorrectales.

40 De forma particularmente ventajosa, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse para la profilaxis y/o el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para el receptor del andrógenos, carcinomas de mama, en particular, carcinomas de mama negativos para el receptor alfa de estrógenos, melanomas o mielomas múltiples.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades hiperproliferativas benignas tales como endometriosis, leiomioma e hiperplasia benigna de próstata.

Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para controlar la fertilidad masculina.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades inflamatorias sistémicas, en particular, el choque endotóxico inducido por LPS y/o la septicemia

inducida por bacterias.

Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos inflamatorios o autoinmunitarios tales como:

- 5 - trastornos pulmonares asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: trastornos pulmonares obstructivos crónicos de cualquier origen, especialmente asma bronquial; bronquitis de origen variable; todos los tipos de trastornos pulmonares restrictivos, especialmente alveolitis alérgica; todos los tipos de edemas pulmonares, especialmente edema pulmonar tóxico; sarcoidosis y granulomatosis, especialmente enfermedad de Boeck
- 10 - trastornos reumáticos/enfermedades autoinmunitarias/trastornos de las articulaciones asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: todos los tipos de trastornos reumáticos, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática; artritis reactiva; trastornos inflamatorios del tejido blando de otro origen; síntomas artríticos asociados con trastornos degenerativos de las articulaciones (artrosis); artritis traumática; colagenosis de cualquier origen, por ejemplo lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, síndrome de Still, síndrome de Felty
- 15 - alergias asociadas con procesos inflamatorios o proliferativos: todos los tipos de reacciones alérgicas, por ejemplo, angioedema, fiebre del heno, picadura de insecto, reacciones alérgicas a fármacos, derivados de la sangre, medios de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis de contacto
- inflamaciones de los vasos (vasculitis): panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso
- 20 - trastornos dermatológicos asociados con procesos inflamatorios, alérgicos y proliferativos: dermatitis atópica; psoriasis; pitiriasis rubra pilaris; trastornos eritematosos inducidos por varios agentes nocivos, por ejemplo, radiación, sustancias químicas, quemaduras, etc.; dermatosis bullosa; trastornos liquenoides; prurito; eczema seborreico; rosácea; pénfigo vulgar; eritema exudativo multiforme; balanitis; vulvitis; pérdida de pelo tal como alopecia areata; linfomas cutáneos de linfocitos T
- 25 - trastornos renales asociados con procesos inflamatorios alérgicos o proliferativos: síndrome nefrótico; todas las nefritis
- trastornos hepáticos asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: necrosis de hepatocitos aguda; hepatitis aguda de origen variable, por ejemplo, hepatitis vírica, tóxica, inducida por fármacos; agresiva crónica y/o intermitente crónica
- 30 - trastornos gastrointestinales asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: enteritis regional (enfermedad de Crohn); colitis ulcerosa; gastritis; reflujo esofágico; gastroenteritis de otro gen, por ejemplo esprúe indígena
- trastornos proctológicos asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: eczema anal; fisuras; hemorroides; proctitis idiopática
- 35 - trastornos oculares asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: queratitis alérgica, uveítis, iritis; conjuntivitis; blefaritis; neuritis óptica; clorioditis; oftalmia simpática
- trastornos de oído-nariz-garganta asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: rinitis alérgica, fiebre del heno; otitis externa, por ejemplo, producida por eczema de contacto, infección etc.; otitis media
- 40 - trastornos neurológicos asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: edema cerebral, especialmente edema cerebral inducido por tumor; esclerosis múltiple; encefalomielitis aguda; meningitis; diversos tipos de espasmos, por ejemplo, síndrome de West
- trastornos hematológicos asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: anemia hemolítica adquirida; trombocitopenia idiopática
- 45 - trastornos tumorales asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: leucemia linfática aguda; linfomas malignos; linfogranulomatosis; linfosarcomas; metastatización extensa, especialmente en casos de carcinomas de mama, bronquial y de próstata
- trastornos endocrinos asociados con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos: orbitopatía endocrina; crisis tireotóxica; de tiroiditis de Quervain; tiroiditis de Hashimoto; enfermedad de Basedow
- trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto frente a hospedador
- 50 - estados graves de choque, por ejemplo, choque anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)
- terapia de sustitución en casos de: insuficiencia adrenal primaria congénita, por ejemplo, síndrome adrenogenital congénito; insuficiencia adrenal primaria adquirida, por ejemplo enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmunitaria, tumores postinfecciosos, metástasis, etc.; insuficiencia adrenal secundaria congénita, por ejemplo, hipopituitarismo congénito; insuficiencia adrenal secundaria adquirida, por ejemplo, tumores postinfecciosos, etc.
- 55 - emesis asociada con procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos, por ejemplo junto con un antagonista de 5-HT3 para la emesis inducida por fármacos citostáticos
- dolor de origen inflamatorio, por ejemplo lumbago.

Los compuestos inventivos pueden combinarse con una o más principios activos.

Aquellos compuestos que se pueden combinar con los compuestos inventivos pueden ser, por ejemplo, aquellos que siguen:

- 60 Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para el tratamiento de trastornos víricos tales como, por ejemplo, infecciones producidas por virus del papiloma, virus del herpes, virus de Epstein Barr, virus de la hepatitis B o C y virus de la inmunodeficiencia humana, incluyendo enfermedades renales asociadas a VIH.

Los compuestos inventivos son también adecuados para el tratamiento de la distrofia muscular, tal como la distrofia

muscular del facioescápulo humano.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para el tratamiento de la aterosclerosis, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trastornos vasculares periféricos, trastornos cardiovascular, angina de pecho, isquemia, apoplejía, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, reestenosis angioplástica, hipertensión, trombosis, adiposidad, endotoxemia.

Los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como, por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Estos trastornos se caracterizan bien en el hombre pero existen también en otros mamíferos.

10 La presente solicitud proporciona además los compuestos de acuerdo con la invención para su uso como medicamentos, en particular para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos tumorales.

15 La presente solicitud proporciona además los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para el receptor del andrógenos, carcinomas de cuello de útero, carcinomas de mama, en particular carcinomas de mama negativos para el receptor de hormonas, carcinomas de mama positivos para el receptor de hormonas y carcinomas de mama asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas endometriales y carcinomas colorrectales.

20 La presente solicitud proporciona además los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para el receptor del andrógenos, carcinomas de mama, en particular, carcinomas de mama negativos para el receptor alfa de estrógenos, melanomas o mielomas múltiples.

La invención proporciona además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar un medicamento.

25 La presente solicitud proporciona además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos tumorales.

30 La presente solicitud proporciona además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para el receptor del andrógenos, carcinomas de cuello de útero, carcinomas de mama, en particular carcinomas de mama negativos para el receptor de hormonas, carcinomas de mama positivos para el receptor de hormonas y carcinomas de mama asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas endometriales y carcinomas colorrectales.

35 La presente solicitud proporciona además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para preparar un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para el receptor del andrógenos, carcinomas de mama, en particular, carcinomas de mama negativos para el receptor alfa de estrógenos, melanomas o mielomas múltiples.

La presente solicitud proporciona además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos tumorales.

40 La presente solicitud proporciona además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para el receptor del andrógenos, carcinomas de cuello de útero, carcinomas de mama, en particular carcinomas de mama negativos para el receptor de hormonas, carcinomas de mama positivos para el receptor de hormonas y carcinomas de mama asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas endometriales y carcinomas colorrectales.

45 La presente solicitud proporciona además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y/o el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para el receptor del andrógenos, carcinomas de mama, en particular, carcinomas de mama negativos para el receptor alfa de estrógenos, melanomas o mielomas múltiples.

50 La presente solicitud proporciona además formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos que comprenden uno de los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata positivos para el receptor del andrógenos, carcinomas de cuello de útero, carcinomas de mama, en particular carcinomas de mama negativos

para el receptor de hormonas, carcinomas de mama positivos para el receptor de hormonas y carcinomas de mama asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas endometriales y carcinomas colorrectales.

5 La presente solicitud proporciona además formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos que comprenden uno de los compuestos de acuerdo con la invención para la profilaxis y el tratamiento de leucemias, en particular leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, en particular carcinomas de próstata, carcinomas de mama positivos para el receptor del andrógenos, en particular carcinomas de mama, melanomas o mielomas múltiples negativos para el receptor alfa del estrógeno.

10 La presente invención comprende además una formulación farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula general (I), solo o junto con uno o más principios activos adicionales.

La invención proporciona además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar trastornos asociados con procesos proliferativos.

15 La invención proporciona además el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar las hiperplasias benignas, trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, septicemia, infecciones víricas, trastornos vasculares y trastornos neurodegenerativos.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden emplear por sí mismos o, si es necesario, junto con una o más sustancias farmacológicamente activas diferentes, siempre que esta combinación no conduzca a efectos secundarios indeseados e inaceptables. Por consiguiente, la presente invención proporciona además medicamentos que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención y uno o más principios activos adicionales, en particular, para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos mencionados.

El término "combinación" en la presente invención se usa como conocen las personas expertas en la materia y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un kit de partes.

25 Una "combinación fija" en la presente invención se usa como conocen las personas expertas en la materia y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y el mencionado segundo principio activo se presentan juntos en una dosificación unitaria o en una entidad individual. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer principio activo y el mencionado segundo principio activo están presentes en premezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y el mencionado segundo principio activo están presentes en una unidad sin estar en premezcla.

30 Una combinación o "kit-de-partes" en la presente invención se usa como conocen las personas expertas en la materia y se define como una combinación en la que el dicho primer principio activo y el mencionado segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit-de-partes es una combinación en la que el dicho primer principio activo y el mencionado segundo principio activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit-de-partes pueden administrarse por separado, secuencialmente, simultáneamente, de forma concurrente o escalonarse cronológicamente.

35 Los compuestos de fórmula general (I) pueden usarse, respectivamente aplicados solos o en combinación junto con uno o más principios farmacéuticamente activos.

40 los principios activos adecuados para las combinaciones que se pueden mencionar a modo de ejemplo, sin que esta lista sea exclusiva, son:

1311-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aflibercept, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoín, altretamina, aminoglutatimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, bosutinib, brentuximab, buserelina, busulfán, cabazitaxel, cabozantinib-s-malato, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cediranib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspasa, crizotinib, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, debrafenib, decitabina, degarelix, denileucina difitox, denosumab, desloreline, dexrazoxane hidrócloride, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glucarpidasa, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, semillas de I-125, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetán, 50 ibrutinib, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinán, letrozol, leuprorelina, leucovorina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano,

mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, obinutuzumab, ofatumumab, omacetaxina mepesuccinato, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, ozogamicina, terapia del gen p53, paclitaxel, palifermina, moléculas de partida de paladio-103, clorhidrato de palonosetron, ácido pamidróico, pamidronat disodio, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEGepoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, pertuzumab, picibanilo, pirarrubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucam, fosfato de poliestradiol, polisacárido K, pomalidomida, pomatinib, porfimer de sodio, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ramucirumab, rasburicasa, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedróico, rituximab, romidepsin, romiplostim, roniciclib, ruxolitinib, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, talco, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, I 131 tositumomab, trametinib, trabectedina, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de cristal de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledróico, zorrubicina.

Debe apreciarse que la presente invención se refiere también a cualquier combinación de las realizaciones preferidas descritas anteriormente.

Un objeto adicional de la presente invención es la combinación de uno o más de los compuestos inventivos junto con un inhibidor de P-TEFb- o CDK9.

Un objeto preferido de la presente invención es la combinación de uno o más compuestos presentes junto con uno o más compuestos que se usan en el tratamiento del cáncer, o en radioterapia.

En general, pueden perseguirse los siguientes objetivos con la combinación de compuestos de la presente invención con otros agentes que tienen una acción citostática o citotóxica:

- una actividad mejorada en el retraso del crecimiento de un tumor, en la reducción de su tamaño o incluso en su completa eliminación en comparación con el tratamiento con un compuesto activo individual;
- la posibilidad de emplear los agentes quimioterapéuticos en una dosificación más baja que en monoterapia;
- la posibilidad de un tratamiento más tolerable con pocos efectos secundarios en comparación con la administración individual;
- la posibilidad de tratamientos de un espectro más amplio de trastornos tumorales;
- la consecución de un mayor índice de respuesta al tratamiento;
- un tiempo de supervivencia más largo del paciente en comparación con la terapia normalizada actual.

Los compuestos de acuerdo con la invención can pueden emplearse también además junto con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

En una realización distinta de la presente invención, un compuesto de la presente invención puede utilizarse para sensibilizar a una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención antes del tratamiento de radiación de la célula vuelve a la célula más susceptible al daño al ADN y a la muerte celular que la célula sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula se trata con al menos un compuesto de la invención.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para destruir una célula, en el que se administra a una célula uno o más compuestos de la invención junto con radioterapia convencional.

La presente invención también proporciona un procedimiento de volver una célula más susceptible a la muerte celular, en el que la célula se trata con uno o más compuestos de la invención antes del tratamiento de la célula para producir o inducir la muerte celular. En un aspecto, después, la célula se trata con uno o más compuestos de la invención, la célula se trata con al menos un procedimiento o una combinación del mismo, a fin de producir el daño al ADN a fin de inhibir la función de la célula normal o la destrucción de la célula.

En una realización, una célula se destruye tratando la célula con al menos un agente que daña al ADN. Es decir, tras tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula se trata con al menos un agente que daña el ADN para destruir la célula. Los agentes que dañan al ADN útiles en la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, agentes quimioterapéuticos, (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinógenos, y agentes mutágenos.

En otra realización, la célula se destruye tratando la célula con al menos un procedimiento para producir o inducir el daño del ADN. Dichos procedimientos incluyen, aunque no de forma limitativa, la activación de una ruta de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando la ruta está activada, la inhibición de una ruta de señalización celular que da como resultado el daño del ADN cuando se inhibe la ruta, y la inducción de un cambio bioquímico en una célula, en la que el cambio da como resultado un daño del ADN. por medio de un ejemplo no limitante, se puede inhibir la ruta de reparación del ADN en una célula, evitando por tanto la reparación del daño del ADN y dando como

resultados una acumulación anómala de daño del ADN en una célula.

5 En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula antes de la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula de manera simultánea con la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En otro aspecto más de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula inmediatamente después de que haya comenzado la radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula está *in vitro*. En otra realización, la célula está *in vivo*.

### **Rutas de síntesis para preparar los compuestos de fórmula general (I)**

10 Los esquemas y los procedimientos operativos generales siguientes ilustran el acceso sintético general para los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención, sin que la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención quede limitada a los mismos.

### **SÍNTESIS GENERAL DE LOS COMPUESTOS**

Los siguientes párrafos detallan una variedad de enfoques sintéticos adecuados para preparar los compuestos de fórmula general (I), y los intermedios útiles para su síntesis.

15 Además de las rutas descritas a continuación, también pueden usarse otras rutas para sintetizar los compuestos diana, de acuerdo con el conocimiento general común de un experto en la técnica de síntesis orgánica. El orden de las transformaciones ilustradas en los siguientes esquemas por tanto no está destinado a ser limitante, y pueden combinarse etapas de síntesis de diversos esquemas para formar secuencias de síntesis adicionales.

20 En general, los compuestos de fórmula (I) se obtienen a partir de la síntesis como mezclas de estereoisómeros, por ejemplo racematos o diastereómeros, que proporcionan una mezcla 1:1 de epímeros en la posición 4 de la pirazolina. Los isómeros se pueden separar por procedimientos conocidos del experto en la materia, por ejemplo mediante cromatografía quiral, mediante la formación de sales diastereoméricas, o mediante cromatografía no quiral para la separación de los diastereómeros. Las mezclas enantioméricas se separan preferentemente mediante cromatografía quiral, en la que los diastereómeros se separan preferentemente mediante cromatografía quiral o no quiral. Las separaciones de las mezclas de estereoisómeros se podrían llevar a cabo sobre los compuestos finales o sobre los intermedios. En algunos casos, se podrían introducir grupos protectores en el compuesto final y retirarlos después de las separaciones de los estereoisómeros.

30 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar fácilmente a partir de los compuestos de fórmula (II), de acuerdo con el esquema 1, en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y X son como se han definido para los compuestos de fórmula general (I),  $R^{1A}$  en compuestos de fórmula (IV) representa  $R^1$  o un derivado protegido de  $R^1$ , PG es un grupo protector, e Y es hidroxilo, cloro, bromo o un éster activo. Si  $R^{1A}$  es igual a  $R^1$ , los compuestos de las fórmulas (V) y (I) son idénticas, y la segunda etapa de desprotección está obsoleta. Si  $R^{1A}$  es un derivado protegido de  $R^1$ , los compuestos de fórmula (V) respectivos se desprotegen para dar los correspondientes compuestos de fórmula (I). Los grupos protectores y su introducción y escisión son bien conocidos para un experto en la materia (véase, por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, Wiley 2006). Normalmente, PG es un grupo protector basado en carbamato; más preferentemente, PG es aliloxycarbonilo (alloc). Las reacciones de acoplamiento de amida se suelen llevar a cabo en un disolvente inerte y en presencia de una base, preferentemente a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente a presión normal.

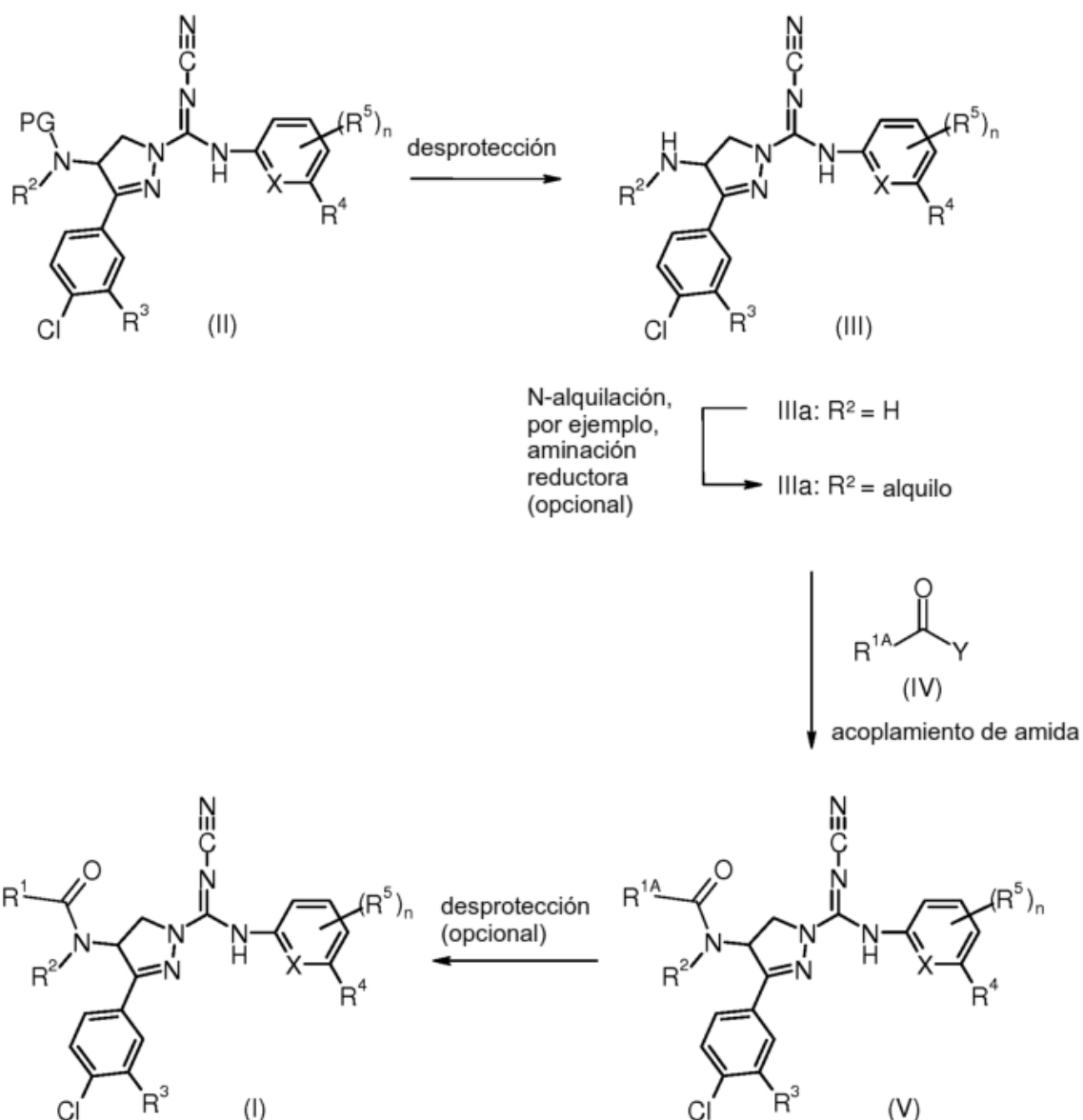
40 Los disolventes inertes son, por ejemplo, alcanos halogenados como diclorometano, triclorometano o 1,2-dicloroetano, éteres como dioxano, éter dietílico, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como acetona, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona o acetonitrilo. Los disolventes preferidos son dimetilformamida y acetonitrilo.

45 Los derivados de ácido carboxílico de fórmula (IV), en los que Y es hidroxilo, se pueden transformar en haluros de ácido o ésteres activos (*Molecules* 2001, 6(1), 47-51; doi:10.3390/60100047) por procedimientos bien conocidos o se activan con reactivos de acoplamiento [como se ha revisado, por ejemplo en Madeleine M. Joullie y Kenneth M. Lassen: *Evolution of amida bond formation*; *ARKIVOC* (Gainesville, FL, Estados Unidos, 2010, 8, 189-250)].

### **Esquema 1:**

**Preparación de compuestos de fórmula general (I) a partir de derivados de 4-amino-N'-ciano-N,3-difenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidamida de fórmula (II).**



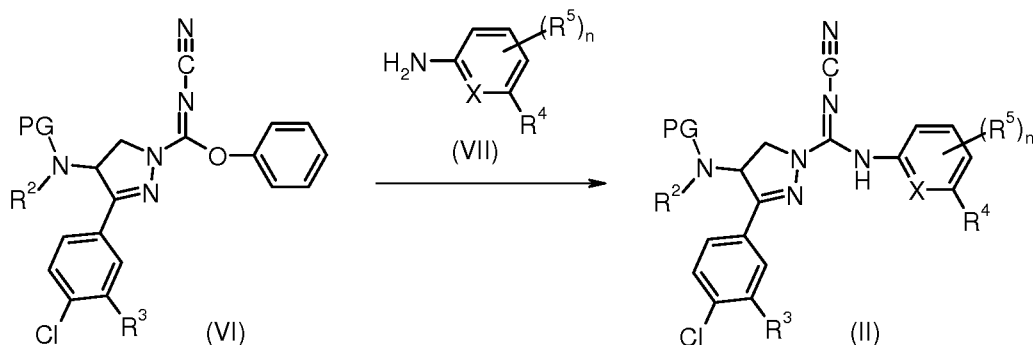


Los compuestos de fórmula (V), en la que R<sup>2</sup> es alquilo, se preparan a partir de los correspondientes compuestos alquilados de fórmula (II), como se muestra en el esquema 1. Como alternativa, se preparan a partir de un compuesto de fórmula (III), en la que R<sup>1</sup> es hidrógeno, mediante alquilación reductora y posterior acoplamiento de amida.

- 5 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de los correspondientes derivados de fenoxi (VI) y arilaminas de fórmula (VII), de acuerdo con el esquema 2. La reacción puede realizarse en un disolvente inerte, como se ha definido anteriormente, preferentemente en tetrahidrofurano a baja temperatura, por ejemplo entre -78 °C y 0 °C en presencia de una base, por ejemplo n-butilitio, diisopropilamida de litio, o bases que son comparables con respecto a la basicidad y nucleofilia. Como alternativa, las reacciones de los compuestos de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) para dar compuestos de fórmula (II) se pueden conseguir por calentamiento en disolventes inertes, preferentemente éteres, por ejemplo 1,4-dioxano, en la presencia o ausencia de una base, tal como una amina terciaria alifática o aromática, preferentemente una amina terciaria alifática de fórmula N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

#### Esquema 2:

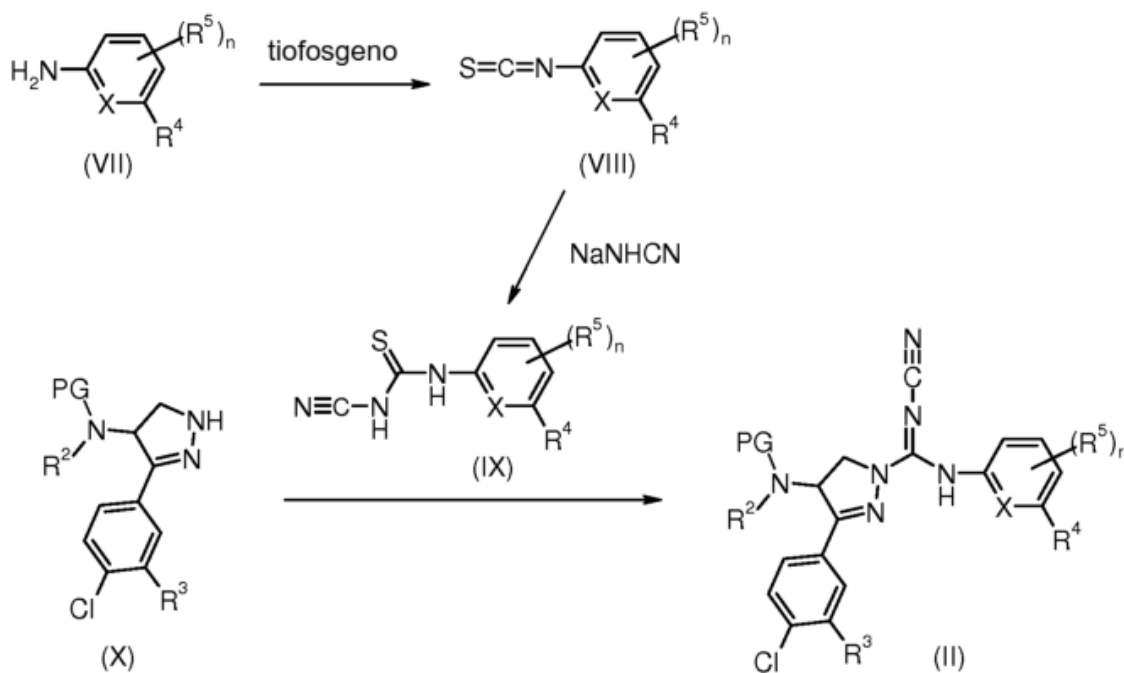
- 15 Preparación de compuestos de fórmula general (II) a partir de 4-amino-N-ciano-3-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidatos de fenilo de fórmula (VI) y arilaminas de fórmula (VII).



5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X) y compuestos de fórmula (IX) según el procedimiento mostrado en el esquema 3. Las arilaminas de fórmula (VII) se convierten en sus correspondientes isotiocianatos de fórmula (VIII), que se hacen reaccionar con cianoazanida de sodio para dar las *N*-cianoitiureas de fórmula (IX). Estas se hacen reaccionar en presencia de un reactivo de acoplamiento, preferentemente EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) con pirazolinas de fórmula (X) para dar compuestos de fórmula (II).

### Esquema 3:

10 **Procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (II) a partir de derivados de 3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-amina de fórmula (X) y las arilaminas de fórmula (VII).**

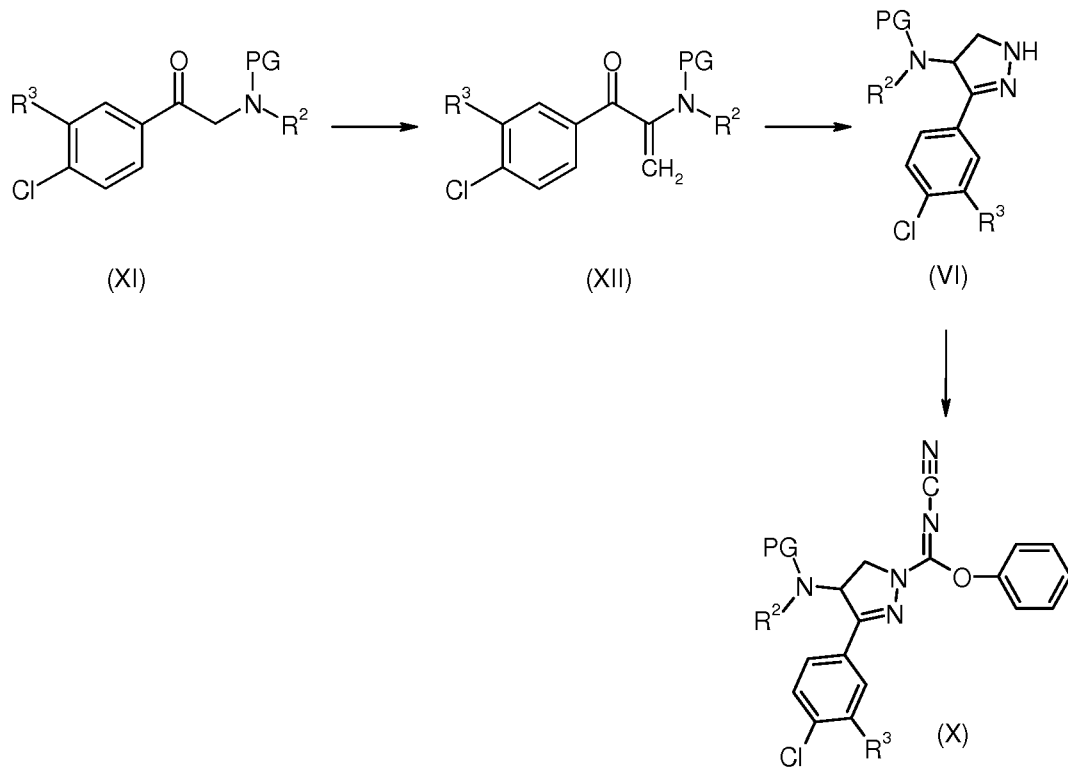


15 La síntesis de los compuestos de fórmula (VI) y (X), como se muestra en el esquema 4, se describe en analogía al documento WO 2006072350 (por ejemplo, para los derivados de los compuestos de fórmula (VI) y (X), en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno). Los procedimientos se pueden transferir generalmente a la preparación de otros compuestos sustituidos de las fórmulas (VI) y (X).

### Esquema 4:

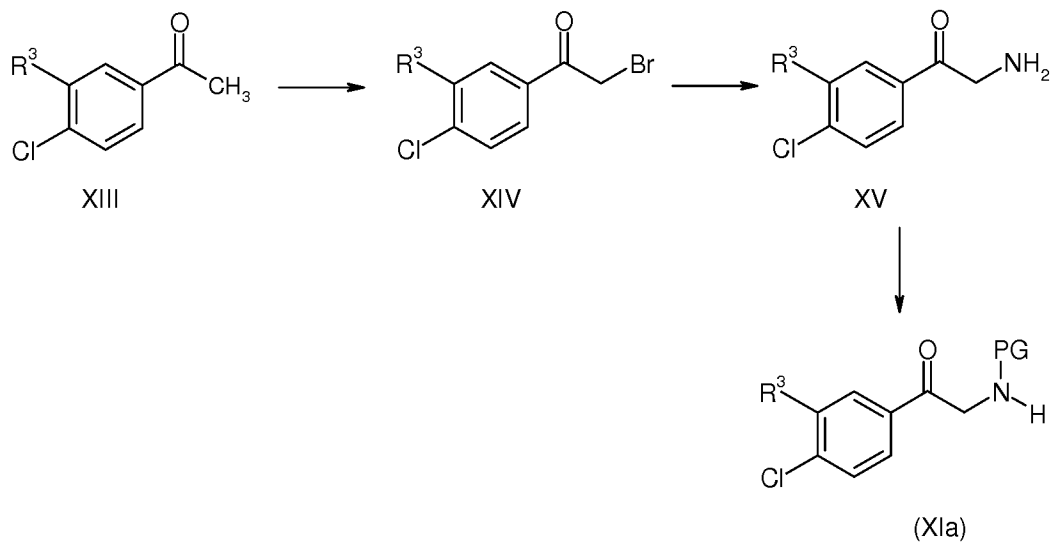
**Preparación de compuestos de fórmula (VI) y (X).**

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar por procedimientos diferentes, como se describe en los esquemas 5-7. El procedimiento se debe seleccionar dependiendo del sustituyente R<sup>2</sup>.



**Esquema 5:**

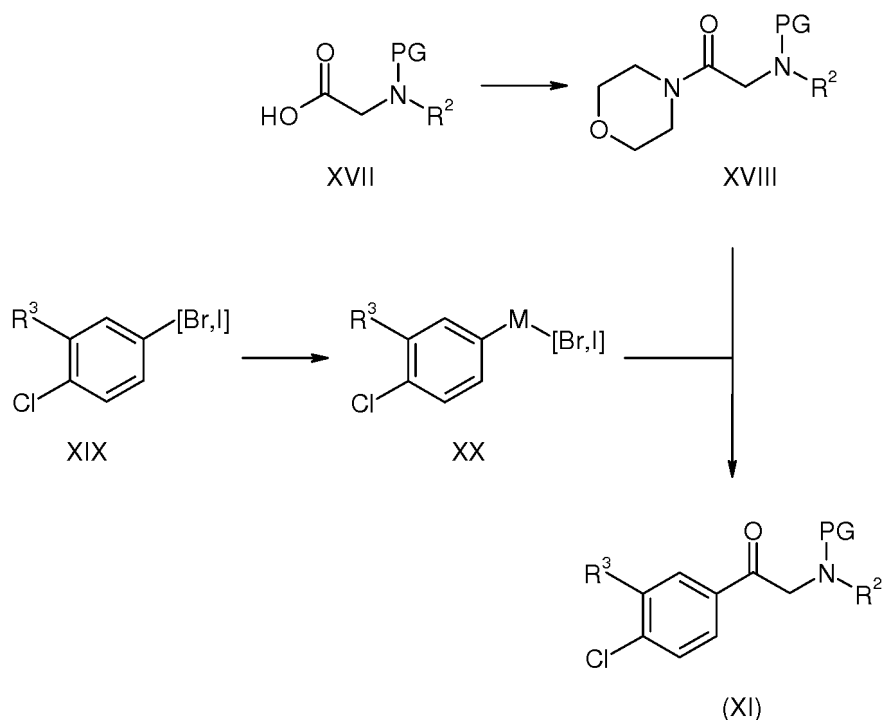
Preparación de compuestos de fórmula (XI), en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno (XIa).



- 5 En un procedimiento, los compuestos de fórmula (XI) se preparan a partir de acetofenonas como se describe en el esquema 5. Este procedimiento se ha descrito en el documento WO 2006072350 para obtener aminas primarias *N*-protegidas de fórmula (XIa).

**Esquema 6:**

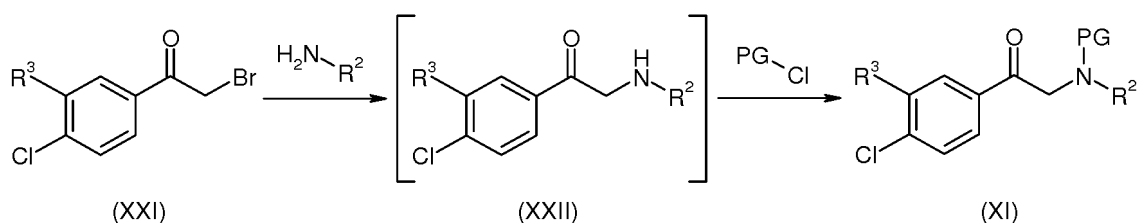
Preparación alternativa de compuestos de fórmula (XI) a partir de derivados de glicina.



5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar a partir de glicina *N*-protegida (XVII) según la ruta descrita en el esquema 6. La preparación de la glicinaamida (XVIII) va seguida de la adición de una especie de arilo metálico (XX) -opcionalmente generado in situ-, para producir aminoacetofenonas de fórmula (XI), como se describe análogamente en [Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 982-1002]. Los compuestos de fórmula (XX) están disponibles en el mercado o se pueden preparar a partir de haluros de arilo de fórmula (XIX) como se describe, por ejemplo en [Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 982-1002].

### Esquema 7:

Preparación de compuestos de fórmula (XI), en los que  $R^2$  es alquilo.



10 Como alternativa, los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar a partir de bromoacetofenonas de fórmula (XXI) por reacción con alquilaminas, seguido de protección de la amina secundaria resultante (XXII), por ejemplo con un cloroformiato, preferentemente con cloroformiato de alilo.

La siguiente tabla relaciona las abreviaturas utilizadas en este párrafo, y en la sección de ejemplos.

Abreviaturas	Significado
anh	anhidro
a.	señal amplia (en datos de RMN)
d	día(s)
DAD	Detector de matriz de diodos
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ELSD	Detector de dispersión de luz evaporativa

(continuación)

Abreviaturas	Significado
IEN	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
Fmoc	[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonilo]
h	hora
HPLC, CL	cromatografía líquida de alto rendimiento
m/z	relación masa-carga (en espectros de masas)
mc	multiplete centrado
MeOH	metanol
min	minuto
EM	espectroscopía de masas
neg	negativo
RMN	resonancia magnética nuclear
PE	éter de petróleo
pos	positivo
ppm	desplazamiento químico $\delta$ en partes por millón
Rac	racémico
Tr	tiempo de retención
TA	temperatura ambiente
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

Otras abreviaturas tienen sus significados habituales per se para el experto en la materia.

Los diferentes aspectos de la invención descritos en la presente solicitud se ilustran mediante los siguientes ejemplos, que no deben considerarse como limitantes de la invención en forma alguna.

## 5 Descripciónes experimentales específicas

Las formas de los picos de RMN en las siguientes descripciones experimentales específicas se declaran tal y como aparecen en los espectros, los posibles efectos de orden superior no se han tenido en cuenta. Las reacciones que utilizan irradiación de microondas se pueden realizar con un horno microondas Biotage Initiator® opcionalmente equipado con una unidad robótica. Los tiempos de reacción notificados usando calentamiento mediante microondas pretenden ser entendidos como tiempo de reacción filados después de alcanzar la temperatura de reacción indicada. Los compuestos e intermedios producidos de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden necesitar purificación. La purificación de compuestos orgánicos es bien conocida del experto en la técnica y puede haber varias formas de purificar el mismo compuesto. En algunos casos, es posible que no sea necesaria ninguna purificación. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cristalización. En algunos casos, las impurezas se pueden eliminar utilizando un disolvente adecuado. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar mediante cromatografía, particularmente cromatografía en columna ultrarrápida, usando por ejemplo cartuchos de gel de sílice precargados, por ejemplo de Separtis como el gel de sílice Isolute® Flash o el gel de sílice Isolute® Flash NH<sub>2</sub> junto con un autopurificador Isolera® (Biotage) y eluyentes tales como gradientes de por ejemplo hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos se pueden purificar usando HPLC preparativa usando por ejemplo un autopurificador Waters equipado con un detector de matriz de diodos y/o un espectrómetro de masas con ionización por electropulverización en línea junto con una columna de fase invertida precargada adecuada y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo que pueden contener aditivos tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico, o amoniaco acuoso. En algunos casos, procedimientos de purificación como los que se han descrito anteriormente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que tienen una funcionalidad lo suficientemente básica o ácida en forma de una sal, tales como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea lo suficientemente básico, una sal de trifluoroacetato o de formiato, por ejemplo, o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea lo suficientemente ácido, una sal de amonio, por ejemplo. Una sal de este tipo puede tanto transformarse en su base libre o en la forma de ácido, respectivamente, por varios procedimientos conocidos de los expertos en la materia, o se puede usar en forma de sales en posteriores ensayos biológicos. Debe apreciarse que la forma específica, (por ejemplo la sal, base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención aislado tal como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la que dicho compuesto se puede aplicar a un ensayo biológico para cuantificar la actividad biológica específica.

Los porcentajes de rendimiento notificados en los siguientes ejemplos se basan en el componente inicial que se usó en la menor cantidad molar. Los líquidos y las soluciones sensibles al aire y la humedad se transfirieron mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en los recipientes de reacción mediante septos de caucho. Los reactivos y disolventes de calidad comercial se utilizaron sin purificación adicional. El término "concentrado al vacío" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchy a una presión mínima de aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las

temperaturas se notifican en grados centígrados (°C) sin corregir.

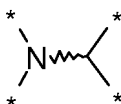
Para que la presente invención se pueda entender mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen solo fines ilustrativos y no deben considerarse como limitantes del ámbito de la divulgación en forma alguna. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

## 5 Condiciones de la cromatografía en columna ultrarrápida

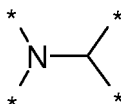
"Purificación mediante cromatografía en columna (ultrarrápida)" como se indica en las posteriores descripciones experimentales específicas se refieren al uso de un sistema de purificación Biotage Isolera. Para las especificaciones técnicas, véase el "catálogo de productos Biotage" en [www.biotage.com](http://www.biotage.com).

### Representación de la estereoquímica

- 10 Todas las estructuras ilustrativas se han sintetizado como racematos o mezclas 1:1 de diastereómeros, en los que se haría un estereocentro racémico durante la síntesis, y en algunos casos, se introduce un segundo estereocentro mediante acoplamiento de amida con un ácido carboxílico enantiopuro. El estereocentro racémico se indica de la siguiente forma:

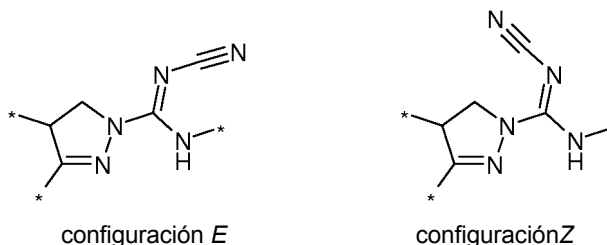


- 15 Después de la separación de los estereoisómeros, el centro quiral con una configuración absoluta desconocida se indica de la siguiente forma:



En este caso, los dos estereoisómeros diferentes se especifican mediante los términos Isómero 1 e Isómero 2.

El resto de cianoguanidina puede adoptar formalmente la configuración *E* o *Z*:



- 20 Se supone, que a temperaturas relevantes, los dos isómeros están presentes en un equilibrio rápido, y no se pueden distinguir analítica o preparativamente, como se describe de forma similar para las N,N,N',N'-tetrametilcianoguanidinas (C. Gordon McCarty y Donald M. Wieland: *Syn-Anti Isomerization Involving the N-Cyanoimino Group*; *Tetrahedron Letters* n.º 22, PP. 1787-1790, 1969). Por lo tanto, cualquier representación de la cianoguanidina usada en el presente documento representa ambos isómeros.

## 25 SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Procedimientos:

#### Procedimiento 1:

**Columna:** XBridge C18 IS 5 µm 2,1 x 30 mm

**Eluyentes:** A: bicarbonato de amonio 10 mM, pH 10, B: MeCN

30 **Gradiente:** 0-95% de A en 3,10 min, mantener en 95% de A hasta 3,9 min

**Caudal:** 1 ml/min

#### Procedimiento 2:

**Columna:** Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 50 x 2,1 mm

**Eluyentes:** A: H<sub>2</sub>O + 0,2%Vol. NH<sub>3</sub> (32%); B: acetonitrilo

**Gradiente:** 0-1,6 min 1-99 % de B; 1,6-2,0 min, B al 99 %  
**Caudal:** 0,8 ml/min

**Procedimiento 3:**

5 **Columna:** XBridge C18 2,5  $\mu$ m 2,1 x 20 mm  
**Eluyentes:** A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10; B: acetonitrilo  
**Gradiente:** 0 % de B hasta 0,18 min, 0-95 % de B hasta 2,00 min, mantener en 95% de B hasta 2,60 min  
**Caudal:** 1 ml/min

**Procedimiento 4:**

10 **Columna:** Acquity BEH C18 1,7  $\mu$ m 2,1 x 50 mm  
**Eluyentes:** A: ácido fórmico acuoso al 0,05 %; B: ácido fórmico al 0,05 % en acetonitrilo  
**Gradiente:** 30-80 % de B hasta 4,00 min, 80 % 5,00 min, 80-50 % de B hasta 5,01 min  
**Caudal:** 0,4 ml/min

**Procedimiento 5:**

15 **Columna:** Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m 50 x 2,1 mm  
**Eluyentes:** A: ácido fórmico acuoso al 0,1 %; B: acetonitrilo  
**Gradiente:** 0-1,6 min 1-99 % de B; 1,6-2,0 min, B al 99 %  
**Caudal:** 0,8 ml/min

**Procedimiento 6:**

20 **Columna:** XBridge BEH C18 2,5  $\mu$ m 2,1 x 50 mm  
**Eluyentes:** A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10; B: acetonitrilo  
**Gradiente:** 2-98 % de B en 0,80 min, mantener en 98 % de B hasta 1,30 min  
**Caudal:** 0,8 ml/min

**Procedimiento 7:**

25 **Columna:** XBridge BEH C18 2,5  $\mu$ m 2,1 x 50 mm  
**Eluyentes:** A: bicarbonato de amonio 10 mM pH 10; B: acetonitrilo  
**Gradiente:** 2-98 % de B en 4,00 min, mantener en 98 % de B hasta 4,70 min  
**Caudal:** 0,8 ml/min

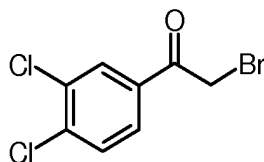
**Valores de rotación óptica:**

30 Instrumento: Polarímetro JASCO P2000; longitud de onda 589 nm; temperatura: 20 °C; tiempo de integración 10 s;  
 longitud del recorrido 100 mm.

**Intermedios**

**Intermedio 1**

2-Bromo-1-(3,4-diclorofenil)etanona



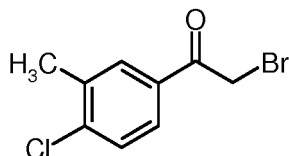
35 La reacción se realizó dos veces a una escala de 135 g.

A una solución agitada de 3,4-dicloroacetofenona, 135 g (0,714 mol) en ácido acético (675 ml) enfriada a 17 °C se añadió bromo, 37,0 ml (0,722 mol) en ácido acético (360 ml) gota a gota. Después de añadir aproximadamente un tercio de bromo, no se había producido ninguna reacción, por tanto, la mezcla de reacción se calentó a 25 °C en cuyo momento se produjo una exotermia hasta 35 °C. Se añadió el resto del bromo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo (1,5 l) mientras se agitaba intensamente. El precipitado se recogió por filtración y los dos lotes se combinaron y se lavaron con agua. El sólido se trituró en éter dietílico (300 ml) para dar el producto deseado 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)etanona, 230 g. El filtrado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite de color pardo. El aceite se vertió en hielo/agua (1 l) y se agitó. El precipitado se recogió por filtración para dar un segundo lote del producto deseado, 157 g, que se usó directamente sin purificación adicional.  
 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm]= 4,95 (s, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,18 (d, 1H).  
 45

CL (procedimiento 1): T<sub>r</sub> 2,82 min

### Intermedio 2

2-Bromo-1-(4-cloro-3-metilfenil)etanona



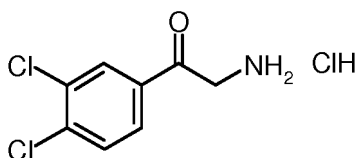
- 5 Se preparó la 1,2-bromo-1-(4-cloro-3-metilfenil)etanona (intermedio 2) se preparó análogamente al intermedio 1, partiendo de 1-(4-cloro-3-metilfenil)etanona.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 2,44 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,28 min

### Intermedio 3

- 10 Clorhidrato de 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etanona (1:1)



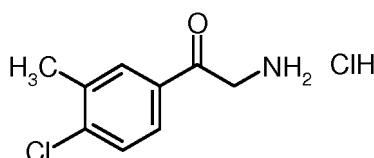
- 15 A una solución agitada de 2-bromo-1-(3,4-diclorofenil)etanona (Intermedio 1), 155 g (0,590 mol) en diclorometano (600 ml) se añadió una suspensión de hexametilentetramina, 113 g (0,810 mol) en diclorometano (600 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y el precipitado resultante se filtró y se lavó con diclorometano (2 x 150 ml) antes de resuspenderse en etanol (1 l). Se añadió cuidadosamente ácido clorhídrico concentrado (600 ml, 37 % en peso) que dio como resultado la disolución de la suspensión durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más momento en el que se formó un precipitado, que se recogió por filtración, se lavó con acetona (2 x 100 ml) y se dejó secar durante una noche para producir clorhidrato de 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etanona, 157 g en forma de un sólido de color blanco. Había un exceso de cloruro de amonio, por tanto, el producto tenía sobrepeso.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm]= 4,57 (s, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,22 (d, 1H).

CL (procedimiento 1): T<sub>r</sub> 2,13 min

### Intermedio 4

Clorhidrato de 2-Amino-1-(4-cloro-3-metilfenil)etanona (1:1)



- 25 El clorhidrato de 2-amino-1-(4-cloro-3-metilfenil)etanona se preparó análogamente al intermedio 3, partiendo del intermedio 2.

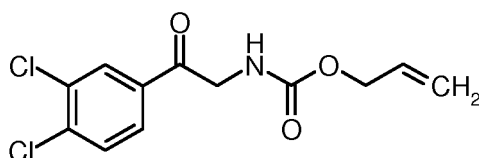
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,39 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,00 (dd, 1H).

CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 0,93 min

EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 184,0

- 30 Intermedio 5

[2-(3,4-Diclorofenil)-2-oxoetil]carbamato de alilo



A una solución agitada de clorhidrato de 2-amino-1-(3,4-diclorofenil)etanona (1:1) (intermedio 3), 116 g (0,480 mol) en agua (500 ml) se añadió cloroforniato de alilo, 56,5 ml (0,530 mol) en diclorometano (800 ml). La mezcla de reacción

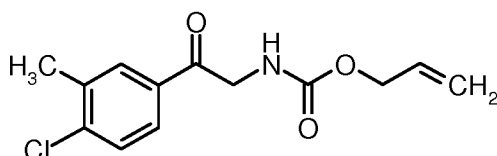


se enfrió a 0 °C y carbonato potásico, 207 g (1,49 mol) en agua (1 l) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (500 ml) y la fase orgánica se extrajo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (400 ml) seguido de una solución de salmuera (500 ml). La fase orgánica se recogió, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida seca (eluyente: diclorometano-heptano 2:1,3:1,4:1; diclorometano; acetato de etilo) para producir [2-(3,4-diclorofenil)-2-oxoetil]carbamato de alilo, 120 g (46% en 3 etapas) en forma de un sólido cristalino de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 4,46 (d, 2H), 4,51 (d, 2H), 5,15 (dd, 1H), 5,27 (dd, 1H), 5,81-5,92 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H).

10 CLEM (procedimiento 3): T<sub>r</sub> 1,59 min  
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 288,06

### **Intermedio 6**

[2-(4-Cloro-3-metilfenil)-2-oxoetil]carbamato de alilo



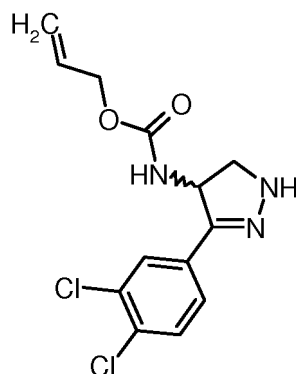
15 El [2-(4-cloro-3-metilfenil)-2-oxoetil]carbamato de alilo se preparó análogamente al intermedio 5, partiendo del intermedio 4.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 2,44 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 4,67 (d, 2H), 5,23 (dd, 1H), 5,33 (dd, 1H), 5,72 (s a, 1H), 5,94 (ddt, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H).

20 CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,19 min  
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 268,0

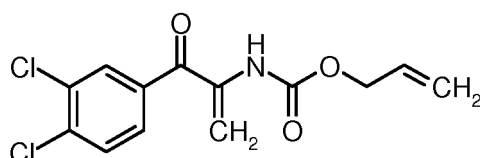
### **Intermedio 7**

*Rac*-[3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de alilo



#### Etapa 1:

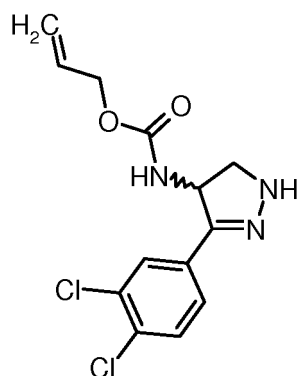
25 [3-(3,4-Diclorofenil)-3-oxoprop-1-en-2-il]carbamato de alilo



30 A una suspensión agitada de [2-(3,4-diclorofenil)-2-oxoetil]carbamato de alilo (intermedio 5), 50,0 g (0,174 mol) en etanol (390 ml) se añadió una solución de formaldehído, 20 ml (0,261 mol, 37 % en peso en agua) seguido de la adición gota a gota de piperidina, 26 ml (0,261 mol) en etanol (130 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y la cromatografía en capa fina indicó el consumo del material de partida. El disolvente se retiró por evaporación para producir un aceite de color naranja, no se realizó purificación adicional, y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa tal y como fue aislado.

#### Etapa 2:

*Rac*-[3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de alilo



A una solución de [3-(3,4-diclorofenil)-3-oxoprop-1-en-2-il]carbamato de alilo, (~0,174 mol) en etanol (480 ml) se añadió hidrazina monohidrato, 29,6 ml (0,609 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente después se concentró tras verterla sobre una solución saturada de cloruro de amonio enfría en hielo (300 ml). El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (1,5 l) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de salmuera (300 ml). La fase orgánica recogida se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó para producir rac-[3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo, 50,0 g (91%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

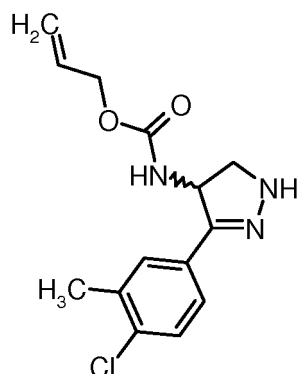
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,24 (m *parcialmente enmascarado por el pico del H<sub>2</sub>O*), 3,59 (td, 1H), 4,39-4,54 (m, 2H), 5,08-5,25 (m, 3H), 5,79-5,90 (m, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,84 (d, 1H).

CLEM (procedimiento 3): T<sub>r</sub> 1,55 min

EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 314,1

#### **Intermedio 8**

15 *Rac*- [3-(4-cloro-3-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo



*Rac*-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo se preparó análogamente al intermedio 7, partiendo del intermedio 6.

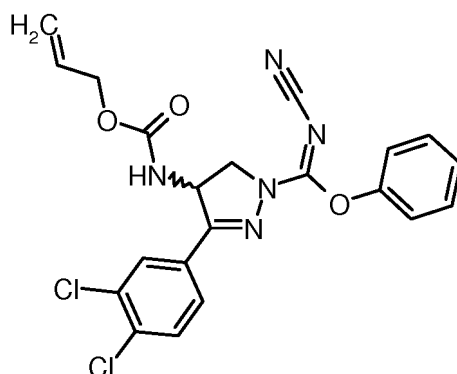
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,28 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 3,55 (td, 1H), 4,45 (cd, 2H), 5,11 (d, 1H), 5,14-5,24 (m, 2H), 5,85 (ddt, 1H), 3,30-3,39 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,80 (d, 1H).

CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,14 min

EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 294,2

#### **Intermedio 9**

20 *Rac*-4-[(aliloxi)carbonil]amino-N-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidato de fenilo

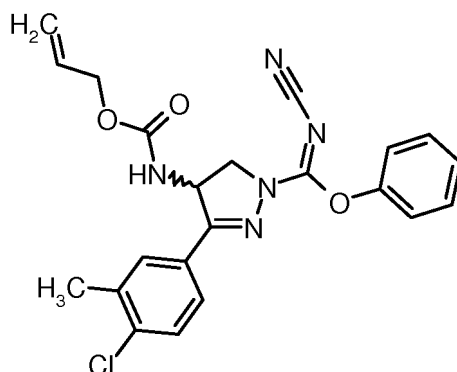


A una suspensión agitada de rac-[3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo (intermedio 7), 50,0 g (0,159 mol) en 2-propanol (860 ml) se añadió *N*-cianocarbonimidato de difenilo, 38,0 g (0,159 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, momento en el que la suspensión se disolvió para dar una solución después de 10 minutos más a reflujo se formó un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante a 1 hora más antes de dejar enfriar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico (2 x 250 ml) y el sólido de color blanco resultante se dejó secar para producir rac-4-[[aliloxi]carbonil]amino-N-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidato de fenilo en forma de un sólido de color blanco, 48,6 g (67 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,13 (aparente d, 1H), 4,47 (m, 3H), 5,14 (dd, 2H), 5,51-5,63 (m, 1H), 5,79-5,90 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,79 (m a, 2H), 7,97 (s a, 1H), 8,19 (d, 1H).  
CLEM (procedimiento 3): T<sub>r</sub> 1,75 min  
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 458,0

#### **Intermedio 10**

15 *Rac*-4-[[aliloxi]carbonil]amino-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-ciano-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidato de fenilo

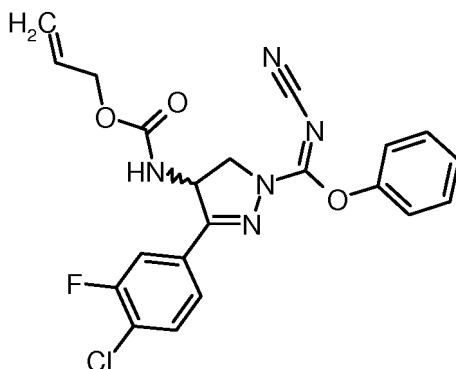


*Rac*-4-[[aliloxi]carbonil]amino-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-ciano-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidato de fenilo se preparó análogamente al intermedio 9, partiendo del intermedio 8.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2,18 (s, 3H), 4,30 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 5,24 (d, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,60-5,70 (m, 1H), 5,94 (ddt, 1H), 6,89-7,35 (m, 7H), 7,48 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H).  
CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,30 min  
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 438,2

#### **Intermedio 11**

*Rac*-4-[[aliloxi]carbonil]amino-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-ciano-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidato de fenilo

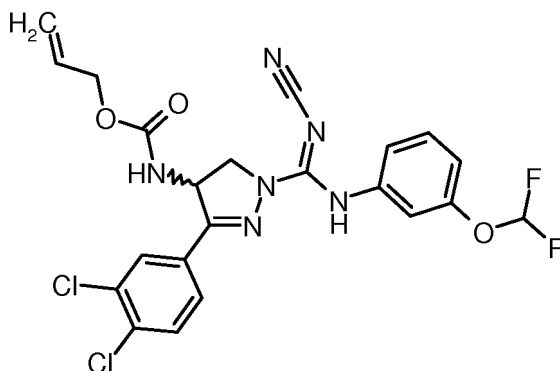


*Rac*-4-[[aliloxi]carbonil]amino-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N-ciano-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidato de fenilo se preparó como se ha descrito para el intermedio 9, partiendo de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)etanona.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 4,17 (d, 1H), 4,49 - 4,60 (m, 3H), 5,10 - 5,27 (m, 2H), 5,52 - 5,67 (m, 1H), 5,79 - 5,96 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 2H), 7,69 (s a, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,21 (d, 1H). EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 442

### **Intermedio 12**

*Rac*-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo



10 A una solución agitada de m-difluorometoxi anilina, 8,20 ml (65,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -78 °C se añadió n-butilitio, 33,0 ml (65,5 mmol, 2 M en hexano) gota a gota manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -65 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C antes de que *Rac*-4-[[aliloxi]carbonil]amino-N-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidato de fenilo (intermedio 9), 10,0 g (21,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (600 ml) se añadiera gota a gota manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -65 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 °C antes de verterse lentamente sobre una solución saturada de cloruro de amonio (700 ml). El producto en bruto se extrajo en acetato de etilo (700 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de salmuera (350 ml). La fase orgánica recogida se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó para producir un sólido en bruto de color crema.

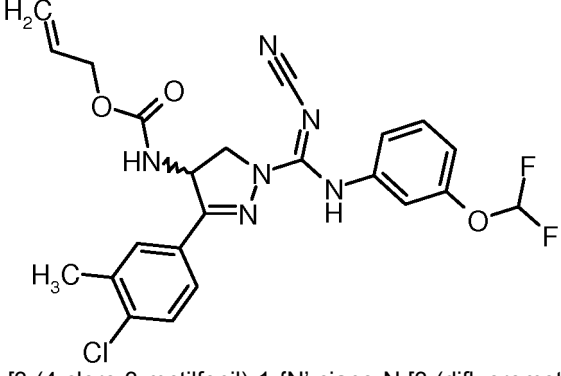
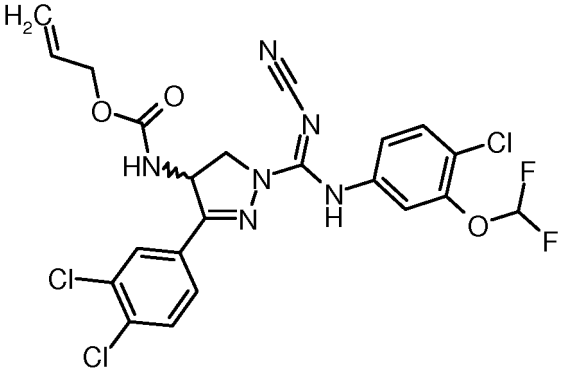
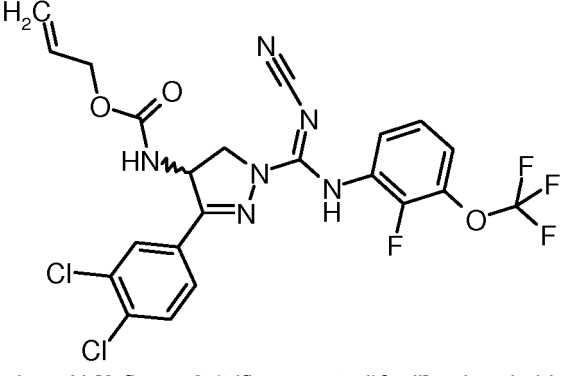
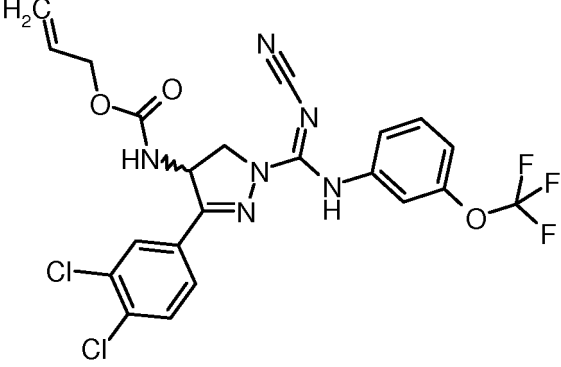
15 El sólido en bruto se precipitó en un volumen mínimo de acetato de etilo y se filtró, se lavó con éter dietílico para producir *rac*-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo, 7,6 g (67%) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,08 (dd, 1H), 4,36-4,53 (m, 3H), 5,11 (dd, 1H), 5,17 (dd, 1H), 5,50-5,59 (m, 1H), 5,77-5,90 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,73-7,81 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,79 (s a, 1H).

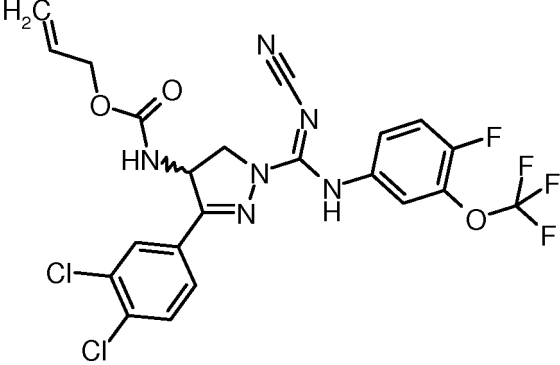
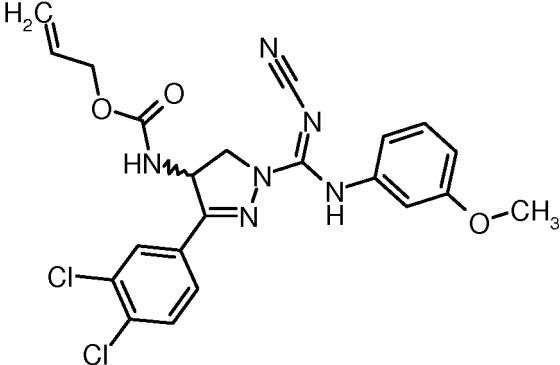
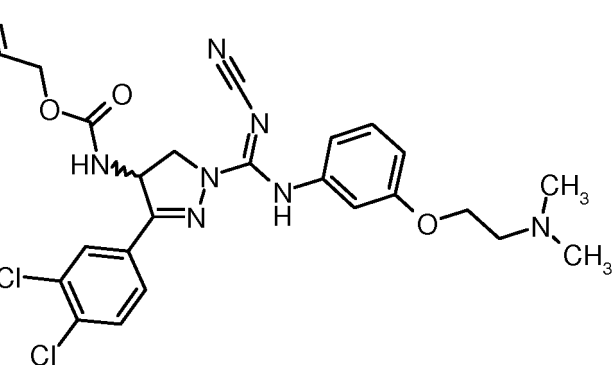
25 CLEM (procedimiento 3): T<sub>r</sub> 1,78 min  
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 523,2

Los intermedios siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio 12, mediante la adición de los respectivos derivados de anilina al intermedio 9, intermedio 10 o intermedio 11.

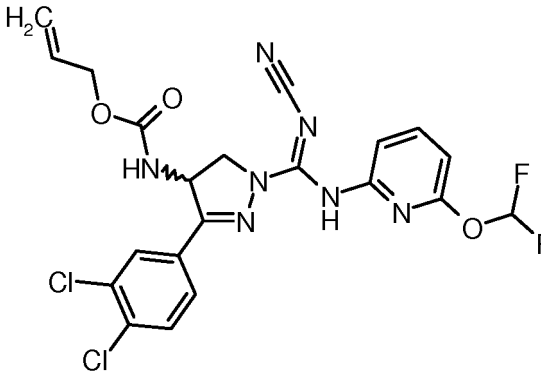
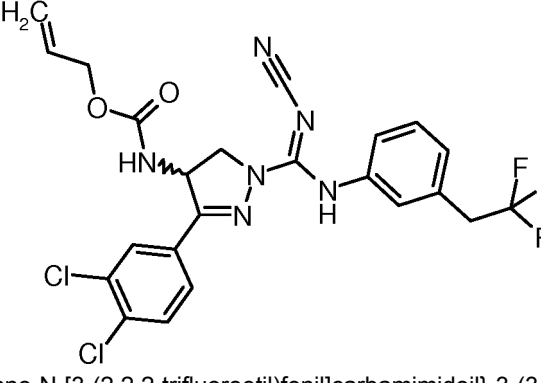
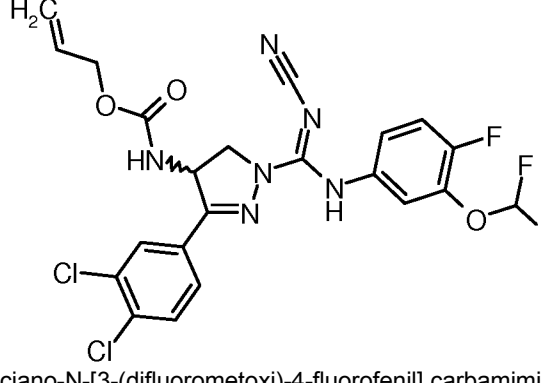
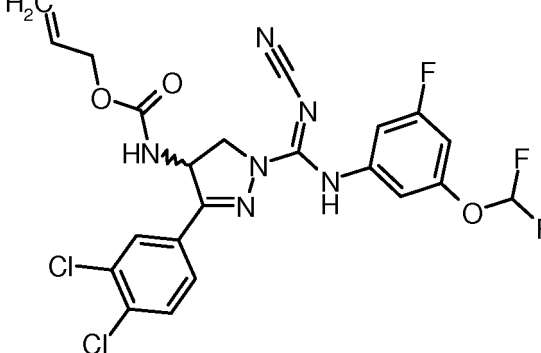
30

Intermedio N.º	Estructura Nombre IUPAC	Datos analíticos
13	 <p data-bbox="424 752 1118 801"><i>Rac</i>-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p data-bbox="1222 495 1422 629">CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,35 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 503,2</p>
14	 <p data-bbox="384 1189 1158 1245"><i>Rac</i>-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p data-bbox="1222 925 1422 1059">CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,40 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 557,2</p>
15	 <p data-bbox="376 1626 1166 1682"><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p data-bbox="1222 1368 1422 1503">CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,24 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 559,2</p>
16	 <p data-bbox="376 1805 1166 1939"><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p data-bbox="1222 1805 1422 1939">CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,43 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 541,1</p>

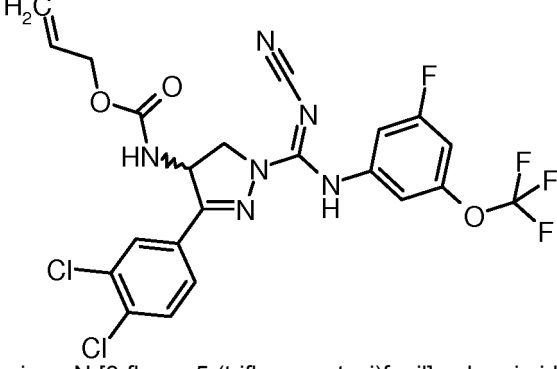
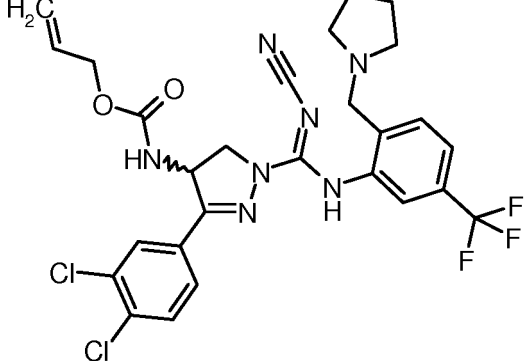
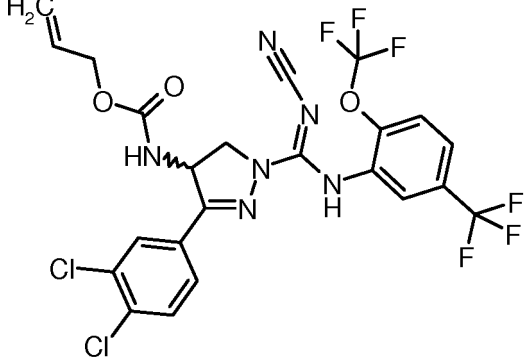
(continuación)

Intermedio N.º	Estructura Nombre IUPAC	Datos analíticos
	<i>Rac</i> -[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidoidil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]carbamato de alilo	
17	 <i>Rac</i> -[1-{N'-ciano-N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidoidil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]carbamato de alilo	CLEM (procedimiento 2): T <sub>r</sub> 1,35 min EM (IEN): [M + H] <sup>+</sup> = 559,0
18	 <i>Rac</i> -[1-{N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamidoidil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il] carbamato de alilo	CLEM (procedimiento 2): T <sub>r</sub> 1,33 min EM (IEN): [M + H] <sup>+</sup> = 487,1
19	 <i>Rac</i> -[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}carbamidoidil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il]carbamato de alilo	CLEM (procedimiento 2): T <sub>r</sub> 1,31 min EM (IEN): [M + H] <sup>+</sup> = 544,0

(continuación)

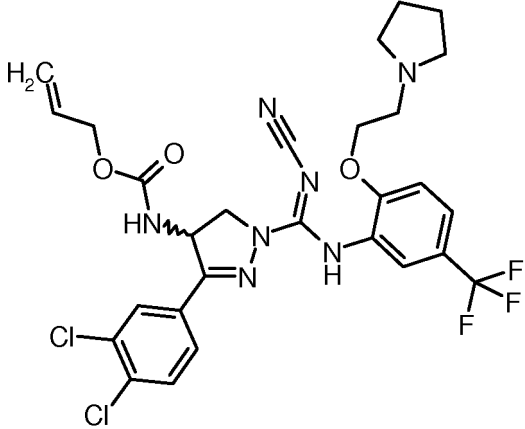
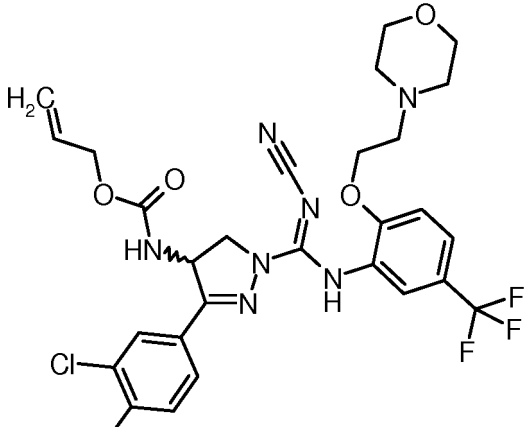
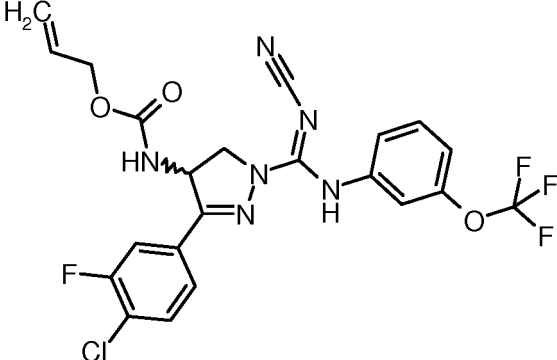
Intermedio N.º	Estructura Nombre IUPAC	Datos analíticos
20	 <p><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p>CLEM (procedimiento 3): T<sub>r</sub> 1,05 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 524,1</p>
21	 <p><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p>CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,39 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 539,1</p>
22	 <p><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p>CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,32 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 540,8</p>
23	 <p><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p>CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,29 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 541,2</p>

(continuación)

Intermedio N.º	Estructura Nombre IUPAC	Datos analíticos
24	 <p><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil] carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p> <p><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p>CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,33 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 559,2</p>
25	 <p><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil] carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p>CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,61 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 608,2</p>
26	 <p><i>Rac</i>-[1-{N'-ciano-N-[2-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)fenil] carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p>CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,30 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 608,7</p>

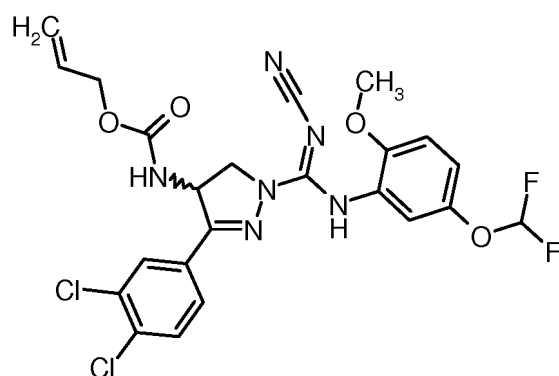


(continuación)

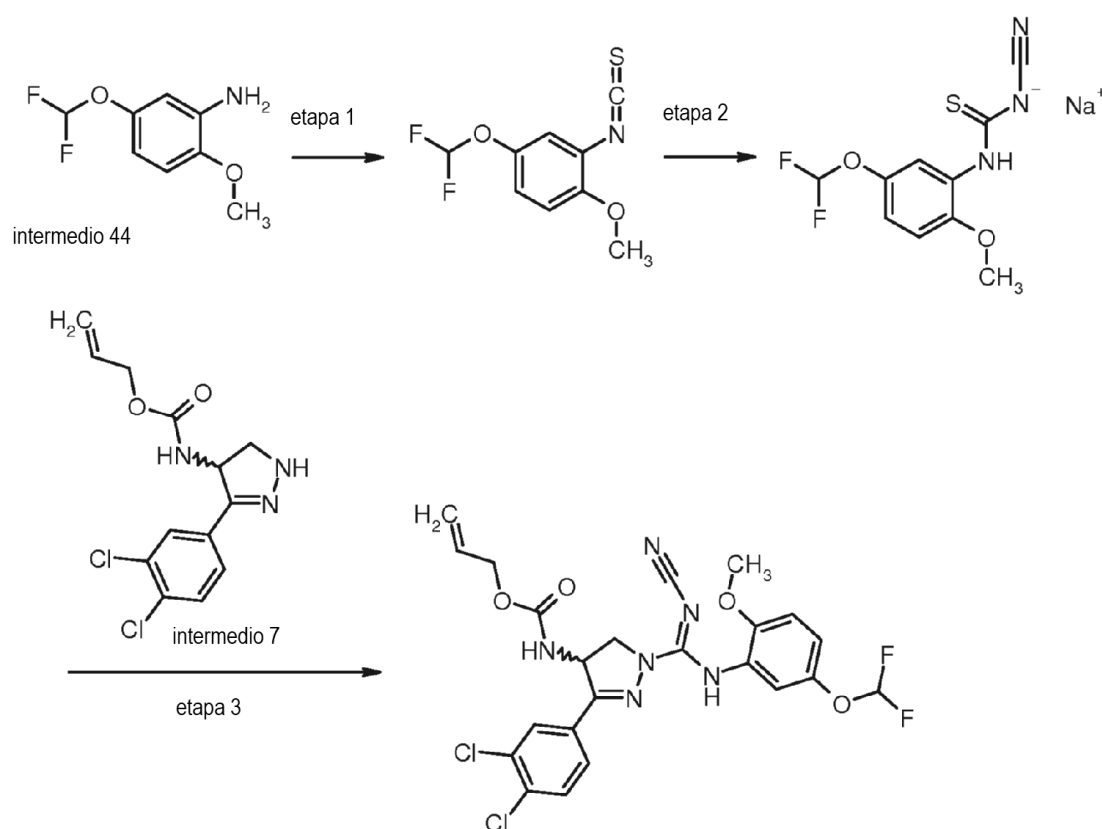
Intermedio N.º	Estructura Nombre IUPAC	Datos analíticos
27	 <p data-bbox="347 790 1193 864"><i>Rac</i>-[1-(N'-ciano-N-{2-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidol}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p data-bbox="1225 506 1417 640">CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,44 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 637,8</p>
28	 <p data-bbox="347 1332 1193 1406"><i>Rac</i>-[1-(N'-ciano-N-{2-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidol}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p data-bbox="1225 1037 1417 1171">CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,33 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 653,8</p>
29	 <p data-bbox="427 1792 1129 1843"><i>Rac</i>-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidol)-4,5-dihidro-1<i>H</i>-pirazol-4-il]carbamato de alilo</p>	<p data-bbox="1225 1541 1417 1675">CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,33 min EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 524,8</p>

**Intermedio 30**

*Rac*-[1-(N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidol)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de alilo



El Intermedio 30 se preparó a partir del intermedio 44 y el intermedio 7 de acuerdo con el esquema siguiente.



#### Etapa 1

- 5 A una solución de 5-(difluorometoxi)-2-metoxianilina (intermedio 44), 5,17 g (27,3 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio 100 ml. Se añadió gota a gota tiosfogeno 2,2 ml (28,7 mmol) a la mezcla en agitación intensa a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa acuosa se lavó con más diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para dar 4-(difluorometoxi)-2-isotiocianato-1-metoxibenceno en forma de un aceite de color rojo oscuro 5,59 g (89 %).  
 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 3,90 (s, 3H), 6,40 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H)  
 UPLC (procedimiento 6) 0,89 min

#### Etapa 2

- 15 Una solución de 4-(difluorometoxi)-2-isotiocianato-1-metoxibenceno 5,59 g (24,2 mmol) y cianamida monosódica 1,55 g (24,2 mmol) en etanol 50 ml se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora. La suspensión se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo resultante se trituroó con éter dietílico para dar un sólido de color púrpura claro que se recogió por filtración y se lavó con más éter dietílico para dar ciano[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamotioil]azanida de sodio en forma de un sólido de color púrpura 5,79 g (81 %).

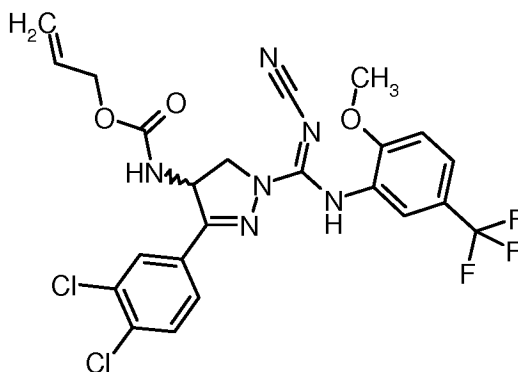
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,80 (s, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,20 (d, 1H) UPLC (procedimiento 6) 0,56 min  
EM (IEN): [M-Na]<sup>-</sup> = 272,01

### Etapa 3

- 5 A una solución de *rac*-(3-[3,4-diclorofenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)carbamato de alilo (intermedio 7) 8,16 g (27,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida 100 ml se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida 7,07 g (36,9 mmol) y ciano[[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamoil]azanida de sodio (intermedio 44) 5,79 g (18,4 mmol) secuencialmente. La solución resultante de color pardo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó con acetato de etilo 50 ml y se lavó con 25 ml de una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % y posteriormente con salmuera (3 x 25 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se concentró hasta un sólido de color pardo. La trituración con diclorometano y éter dietílico produjo un sólido que se recogió por filtración y se lavó con más éter dietílico para dar *rac*-[1-{*N'*-ciano-*N*-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidol]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de alilo en forma de un sólido de color crema 3.66 g (36%).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,79 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H), 4,31 (t, 1H), 4,43-4,49 (m, 2H), 5,10-5,19 (m, 1H), 5,49-5,57 (m, 1H), 5,79-5,89 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,74-7,75 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H), 9,53 (s a, 1H)
- 15 UPLC (procedimiento 6) 0,90 min  
EM (IEN): [M - Na]<sup>-</sup> = 553,13

### Intermedio 31

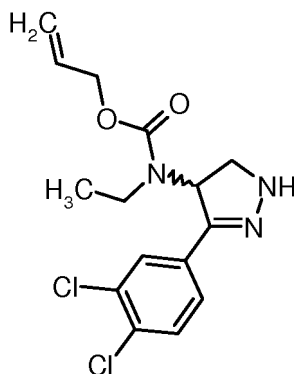
- 20 *Rac*- [1-{*N'*-ciano-*N*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidol]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de alilo



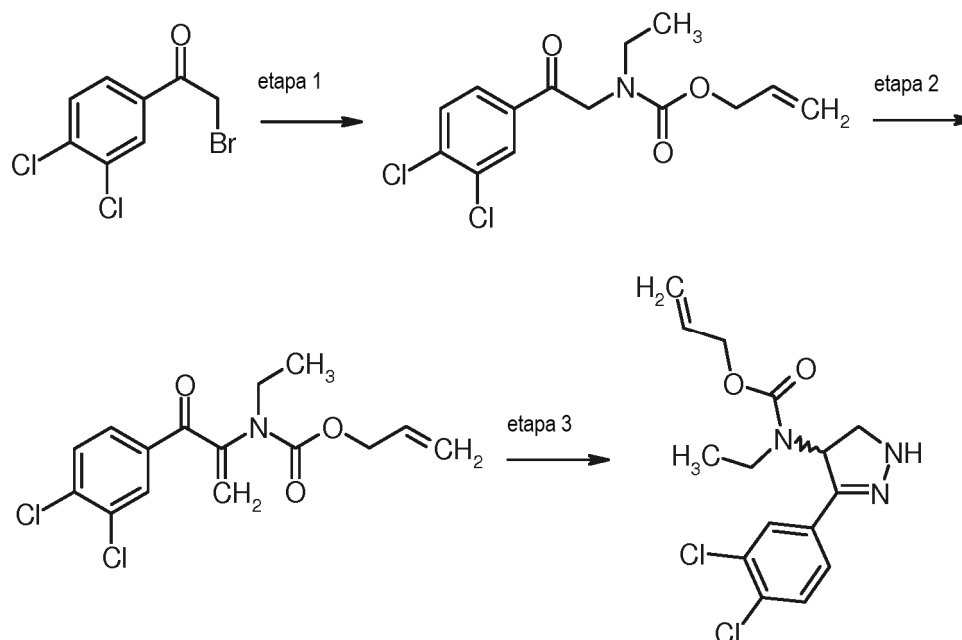
- 25 Intermedio 31 se preparó como se ha descrito para el intermedio 30 partiendo de 2-metoxi-5-(trifluorometil)anilina y intermedio 7, para obtener *rac*-[1-{*N'*-ciano-*N*-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidol]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de alilo, un 42 % en tres etapas.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm]= 3,88 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,31 (t, 1H), 4,43-4,51 (m, 2H), 5,10-5,19 (m, 1H), 5,51-5,58 (m, 1H), 5,80-5,89 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 9,62 (s a, 1H)
- UPLC (procedimiento 6): T<sub>r</sub> 0,92 min  
EM (IEN): [M - H]<sup>-</sup> = 553,09

### Intermedio 32

*Rac*-[3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]etilcarbamato de alilo



El Intermedio 32 se sintetizó partiendo de intermedio 2 siguiendo el esquema siguiente.



#### Etapa 1

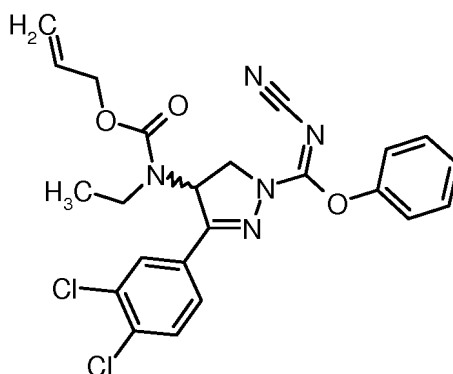
- 5 A 2-bromo-1-(4-cloro-3-metilfenil)etanona (intermedio 2) (20 g, 74,6 mmol), se añadió etil amina (2 M en tetrahidrofurano) (187 ml). La mezcla se enfrió a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y se añadió cloroformato de alilo (18 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

La Etapa 2 y 3 se realizaron como se ha descrito para el intermedio 7, para obtener el análogo N-etilado *Rac*-[3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]etilcarbamato de alilo.

EM (IEN):  $[M + H]^+ = 342,1$

#### 10 Intermedio 33

*Rac*-4-[[aliloxi]carbonil](etil)amino)-N-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidato de fenilo



- 15 El Intermedio 33 se preparó a partir del intermedio 32 análogamente a la preparación de intermedio 9 a partir del intermedio 7. *Rac*-4-[[aliloxi]carbonil](etil)amino)-N-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidato de fenilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino.

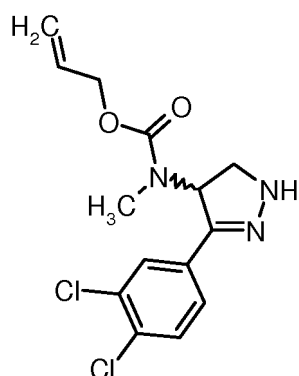
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,02 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,50-4,64 (m, 3H), 5,12-5,32 (m, 2H), 5,78-5,95 (m, 2H), 7,24-7,37 (m, 3H), 7,48 (t, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,93 (m, 1H).

CLEM (procedimiento 4):  $T_r$  3,32 min

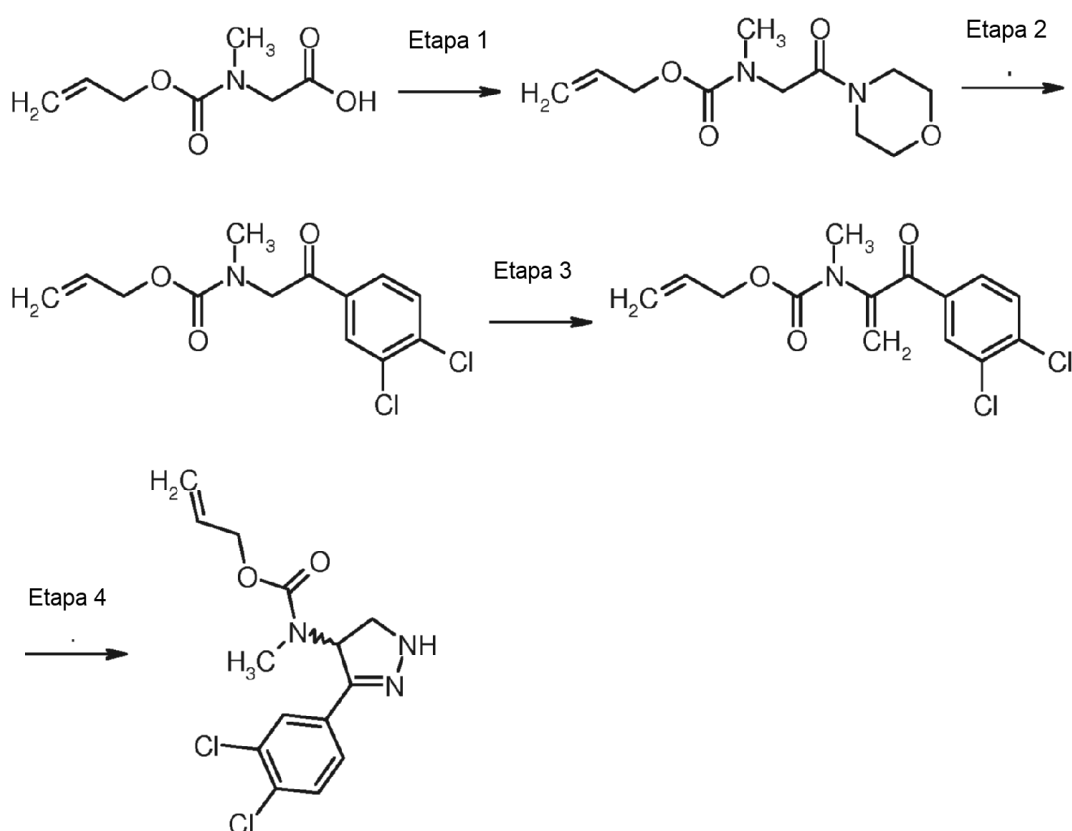
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 486,1$

#### 20 Intermedio 34

*Rac*-[3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]metilcarbamato de alilo



El Intermedio 32 se sintetizó partiendo de intermedio 2 siguiendo el esquema siguiente.

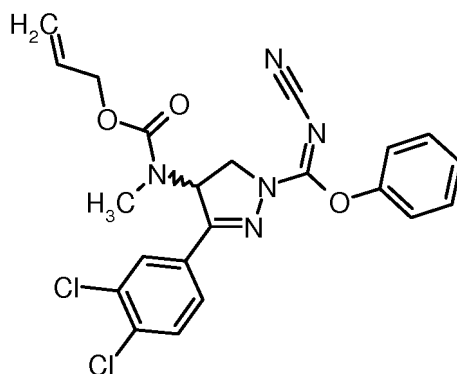


5 Las Etapas 1 y 2 se realizaron como se ha descrito análogamente en Org. Process Res. Dev. 2012, 16, 982-1002 (página 989, esquema 10), partiendo con sarcosina protegida con aloc en lugar de protegida con Boc y usando 4-bromo-1,2-diclorobenceno en lugar de 4-bromo-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno para la preparación del reactivo de Grignard.

10 La Etapa 3 y 4 se realizaron como se ha descrito para el intermedio 7, para obtener el análogo *N*-metilado *Rac*-[3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]metilcarbamato de alilo.  
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 328,1

#### **Intermedio 35**

*Rac*-4-[(aliloxi)carbonil](metil)amino)-*N*-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidato de fenilo



El Intermedio 35 se preparó a partir del intermedio 34 análogamente a la preparación de intermedio 9 a partir del intermedio 7. *Rac*-4-[[[(aliloxi)carbonil](metil)amino]-*N*-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidato de fenilo se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino.

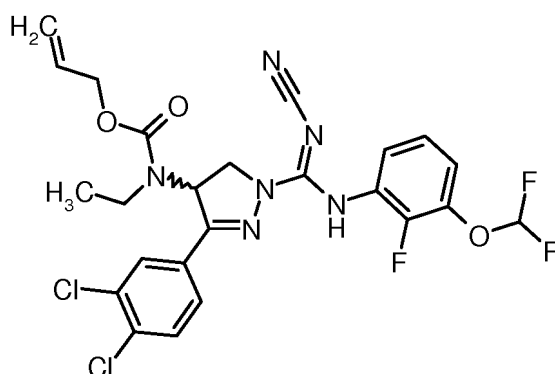
- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm]= 2,75 (s, 3H), 4,35 (dd, 1H), 4,48 (t, 1H), 4,55-4,70 (m, 2H), 5,14-5,40 (m, 2H), 5,93 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,48 (t, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,90 (m, 1H).

CLEM (procedimiento 4): T<sub>r</sub> 3,19 min

EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 472,1

#### **Intermedio 36**

- 10 *Rac*-[1-{*N'*-ciano-*N*-[3-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]etilcarbamato de alilo



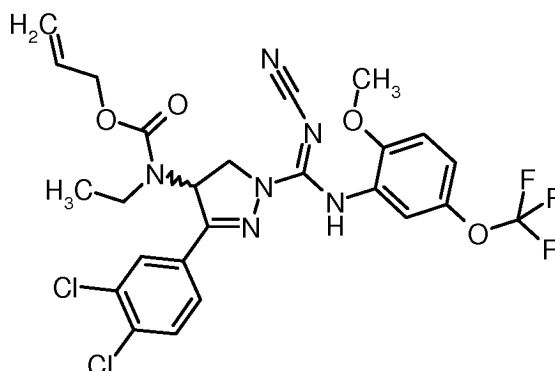
El intermedio 36 se preparó a partir del intermedio 33, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio 12. En este caso, 3-(difluorometoxi)-2-fluoroanilina se usó como la anilina en lugar de la 3-(difluorometoxi)anilina. El producto en bruto se usó directamente sin purificación.

- 15 CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,19 min

EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 568,7

#### **Intermedio 37**

- 20 *Rac*-[1-{*N'*-ciano-*N*-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]etilcarbamato de alilo

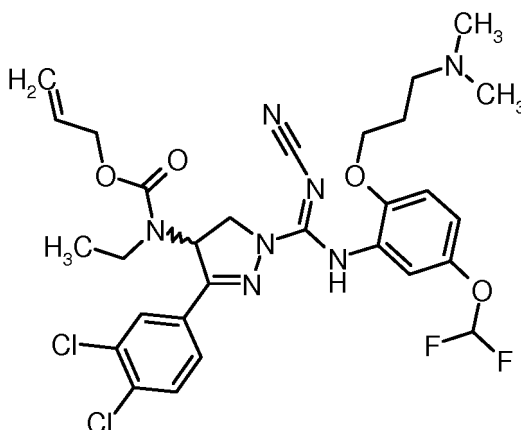


El intermedio 37 se preparó a partir del intermedio 33, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio 12. En este caso, 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)anilina se usó como la anilina en lugar de 3-(difluorometoxi)anilina. El producto en bruto se trató con éter dietílico. La suspensión se agitó durante 10 min, y a continuación el sólido se filtró y se secó para dar el producto deseado.

5 CLEM (procedimiento 2):  $T_r$  1,53 min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 599,3$

### Intermedio 38

*Rac*-[1-( $N'$ -ciano- $N$ -{5-(difluorometoxi)-2-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]etilcarbamato de alilo



10 El intermedio 38 se preparó a partir del intermedio 33, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio 12. En este caso, 5-(difluorometoxi)-2-[3-(dimetilamino)propoxi]anilina se usó como la anilina en lugar de 3-(difluorometoxi)anilina. El producto en bruto se usó directamente sin purificación.

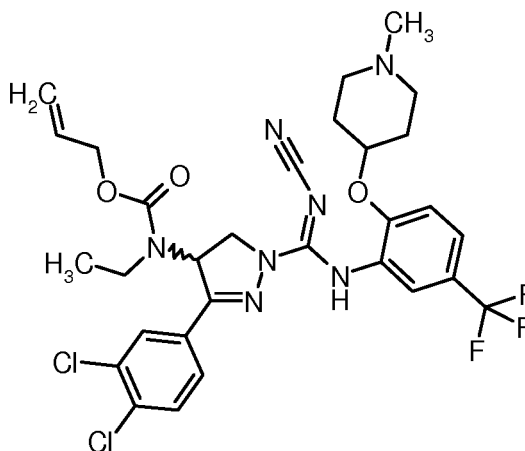
15 Los datos analíticos de la posterior *rac*- $N'$ -ciano-3-(3,4-diclorofenil)- $N$ -{5-(difluorometoxi)-2-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil}-4-(etilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida desprotegida de alloc:

CLEM (procedimiento 2):  $T_r$  1,50 min

EM (IEN):  $[M + H]^+ = 569,9$

### Intermedio 39

20 *Rac*-[1-( $N'$ -ciano- $N$ -{2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]etilcarbamato de alilo

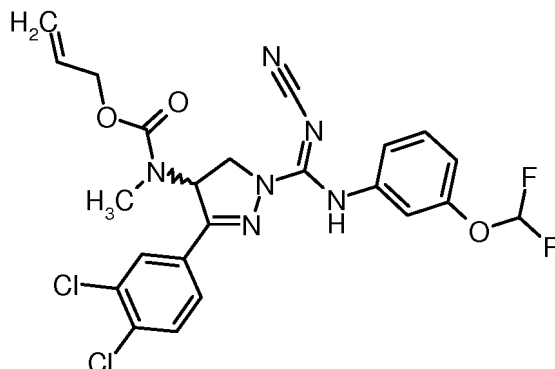


El intermedio 39 se preparó a partir del intermedio 33, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio 12. En este caso, 2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)anilina se usó como la anilina en lugar de 3-(difluorometoxi)anilina. El producto en bruto se usó directamente

25 CLEM (procedimiento 2):  $T_r$  1,50 min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 666,4$

**Intermedio 40**

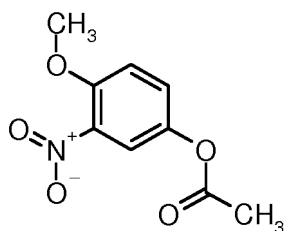
*Rac*-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]metilcarbamato de aliilo



- 5 El intermedio 40 se preparó a partir del intermedio 34, siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del intermedio 12.  
CLEM (procedimiento 1):  $T_r$  1,36 min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 536,8$

**Intermedio 41**

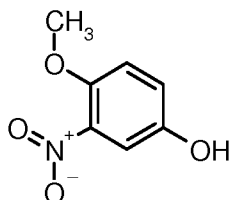
- 10 Acetato de 4-metoxi-3-nitrofenilo



- 15 Se añadió anhídrido acético 100 ml a una solución de 4-metoxifenol (CAS: 150-76-5) 24,8 g (0,2 mol) en ácido acético 100 ml a temperatura ambiente. La solución de color amarillo pálido se agitó a 100 °C durante 3,5 horas. La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron 20 ml de ácido nítrico al 70 % durante 10 minutos, la solución se volvió caliente. La solución de color naranja se agitó a 0 °C durante 1 hora, precipitó un sólido. Se añadieron 100 ml de agua, y el sólido se recogió por filtración y se lavó con más agua para dar acetato de 4-metoxi-3-nitrofenilo en forma de un sólido de color crema, 47,25 g (112%, agua presente aún). Llevado a la siguiente etapa sin purificación adicional.  
RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm]= 2,30 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H)  
UPLC (procedimiento 6):  $T_r$  0,69 min

**Intermedio 42**

- 20 4-metoxi-3-nitrofenol



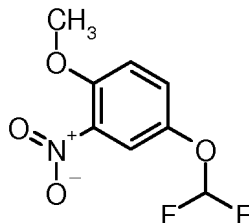
- 25 47,25 g de acetato de 4-metoxi-3-nitrofenilo (200 mmol) se suspendieron en 800 ml de etanol y se enfrió a 0 °C. Se añadieron lentamente 220 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y la suspensión de color amarillo claro se convirtió en una solución de color rojo oscuro. Se agitó durante 1 hora y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con ácido acético para dar una solución de color naranja claro. Se repartió entre salmuera y acetato de etilo, la capa acuosa se lavó con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con más salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron para dar un aceite de color naranja oscuro que cristalizó después de un periodo de reposo para dar 4-metoxi-3-nitrofenol, 30,97 g (92 %).  
30 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm]= 3,90 (s, 3H), 5,54 (s a, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H)  
UPLC (procedimiento 6):  $T_r$  0,47 min



EM (IEN):  $[M - H]^- = 167,95$

#### **Intermedio 43**

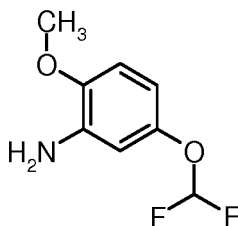
4-(difluorometoxi)-1-metoxi-2-nitrobenzeno



- 5 Una solución de 4-metoxi-3-nitrofenol 10,0 g (59,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida 150 ml se desgasificó con argón durante 20 minutos. Se añadieron 38,5 g de carbonato de cesio (118,2 mmol) y la solución de color naranja se convirtió en una solución de color rojo oscuro. Se añadieron 18,0 g de clorodifluoroacetato de sodio (118,2 mmol) y la suspensión se agitó a 100 °C durante 1,5 horas, se formó una suspensión de color marrón claro. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera tres veces, se secaron con sulfato sódico y se concentraron para dar un sólido de color pardo claro. El sólido se trituroó con metanol y el sólido de color crema se recogió por filtración. El filtrado se concentró para dar un aceite de color pardo oscuro (6,60 g). Purificación por cromatografía en columna ultrarrápida seca con gel de sílice 60 (heptanos:acetato de etilo 4:1 a 1:1) para dar un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo para dar 4-(difluorometoxi)-1-metoxi-2-nitrobenzeno, 4,65 g (36 %).
- 10
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 3,96 (s, 3H), 6,48 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H)  
UPLC (procedimiento 6): T<sub>r</sub> 0,74 min

#### **Intermedio 44**

5-(difluorometoxi)-2-metoxianilina

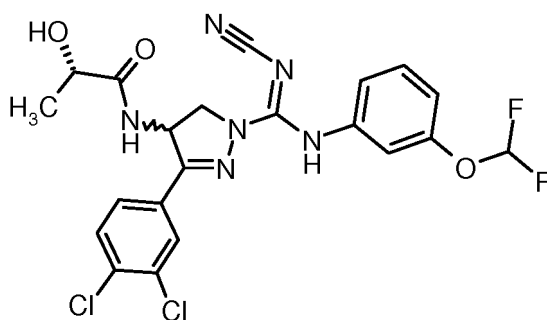


- 20 Una suspensión de 4-(difluorometoxi)-1-metoxi-2-nitrobenzeno 6.43 g (29,3 mmol) y cloruro de estaño(II) dihidrato, 33,1 g (146,7 mmol) en 100 ml de acetato de etilo se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 200 ml de una solución acuosa de carbonato de potasio. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado bifásico se separó, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para dar 5,17 g (93 %) de 5-(difluorometoxi)-2-metoxianilina en forma de un aceite de color púrpura.
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 3,83 (s, 3H), 3,88 (s a, 2H), 6,38 (t, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,69 (d, 1H)  
UPLC (procedimiento 6): T<sub>r</sub> 0,68 min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 190,05$

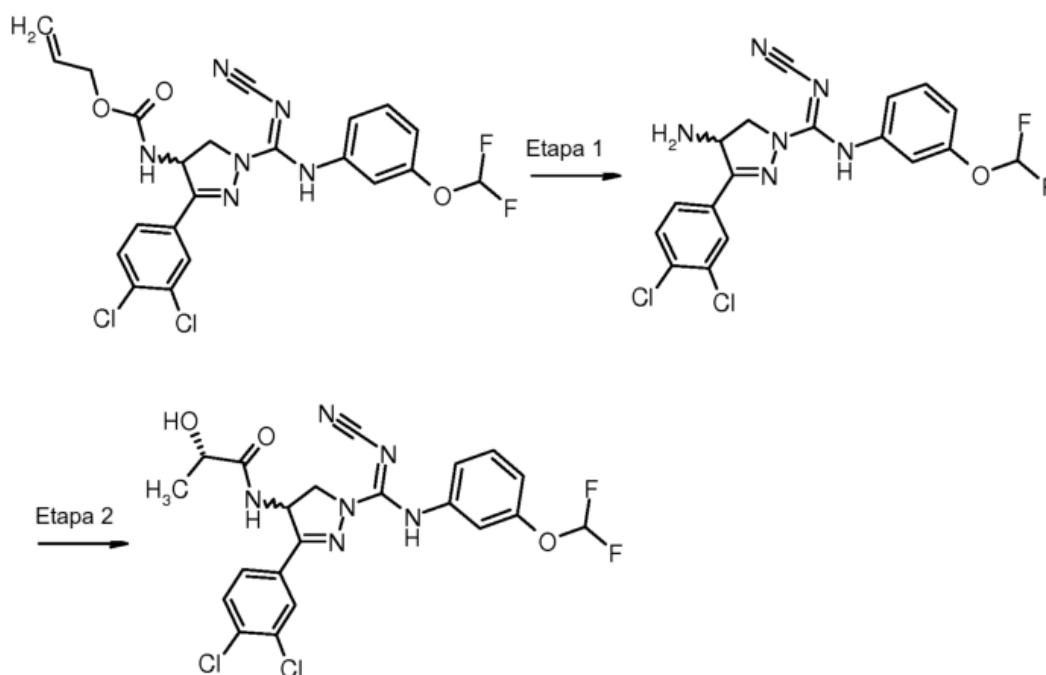
#### **Ejemplos para la producción de los ejemplos de los compuestos de la invención:**

##### 30 **Ejemplo 1**

**(2S)-N-[1-[N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1)**



El Ejemplo 1 se preparó partiendo de intermedio 12 de acuerdo con el siguiente esquema:



#### Etapa 1

- 5 A una solución agitada de *rac*-[1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]carbamato de alilo (intermedio 12), 14,2 g (27,0 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado (370 ml) se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, 17,0 g (108 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio 0, 2,40 g (2.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de argón durante 15 minutos después se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (200 ml) antes de secarse con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó para producir un aceite de color naranja en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida seca (eluyente: acetato de etilo-heptano 1:1, 2:1; acetato de etilo; metanol-acetato de etilo 0,01:1) para producir 4-amino-N'-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidamida, 9,3 g (78%) en forma de un aceite de color naranja.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,95-4,02 (m, <sup>1</sup>H bajo señal de acetato), 4,35 (dd, 1H), 4,80 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,48-7,61 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H), 9,67 (s a, 1H);  
CLEM (procedimiento 3): T<sub>r</sub> 1,65 min  
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 439,1

#### Etapa 2

- 25 A la solución de ácido L-láctico (61,5 mg, 683 μmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 3-óxido (HATU, N.º CAS 148893-10-1), 260 mg (683 μmol), seguido de N-metilmorfolina (150 μl, 1.37 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió *rac*-4-amino-N'-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidamida (150 mg, 341 μmol) disuelta en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con carbonato potásico (25 mg) y metanol (2 ml) durante 1 h. Los sólidos se retiraron por filtración y

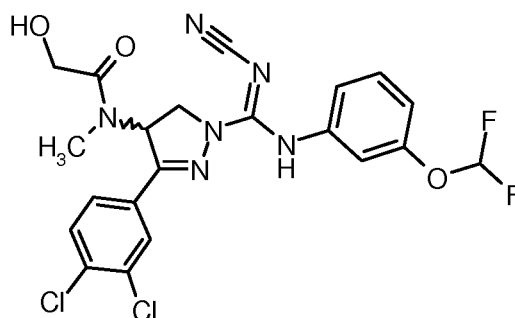
el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (gradiente de acetonitrilo en agua) para producir 5 mg (3%) del producto deseado.

CLEM (procedimiento 5):  $T_r$  1,18 min

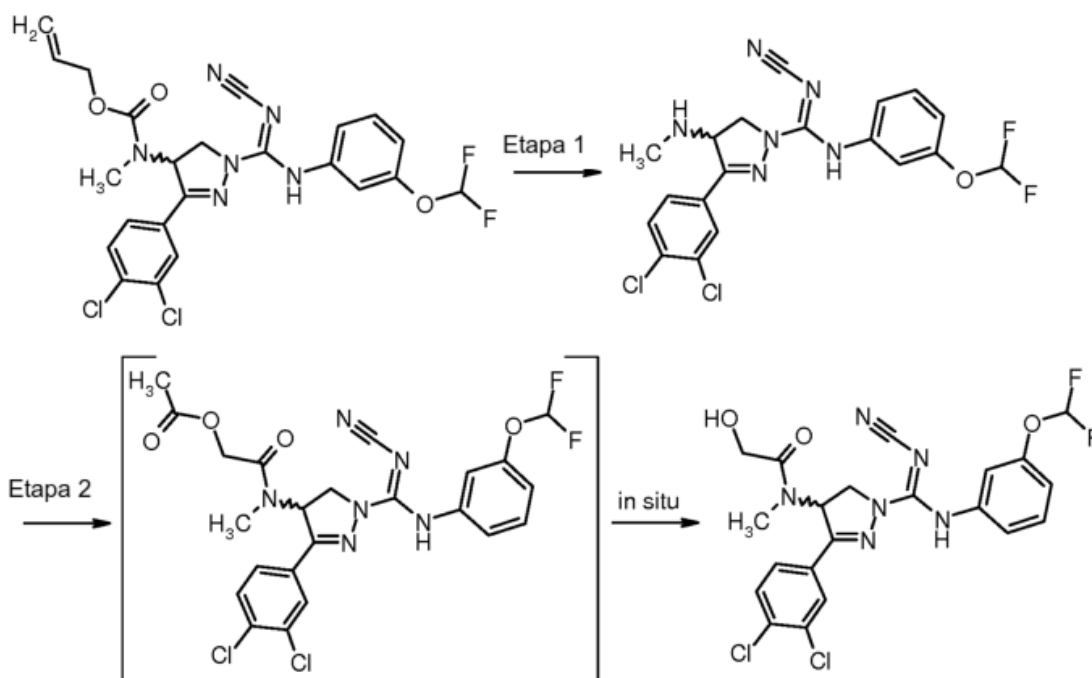
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 510,9$

## 5 Ejemplo 2

### Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-N-metilacetamida



El Ejemplo 2 se preparó partiendo de intermedio 40 de acuerdo con el siguiente esquema:



10

#### Etapa 1

A una solución agitada de *rac*-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]metilcarbamato de alilo (intermedio 40), 875 mg (1,6 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico, 508 mg (3,3 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio 56,5 mg (0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de argón durante 1 hora después se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (200 ml) antes de secarse con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. El material en bruto se agitó en éter dietílico (10 ml), se filtró y se secó para producir la *rac*-N'-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-(metilamino)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidamida en bruto (902 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

20

CLEM (procedimiento 5):  $T_r$  1,29 min

EM (IEN):  $[M + H]^+ = 452,8$

#### Etapa 2

A *rac*-N'-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-(metilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida 246 mg (0.54 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (12 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente y se enfrió a 0 °C, 3 ml de cloruro de acetoxiacetilo (111 mg, 0.81 mmol) en diclorometano, se añadieron gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C.

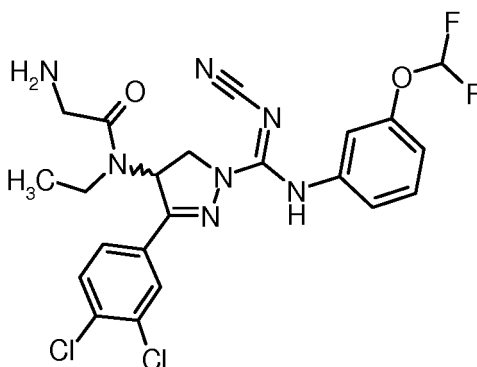
5 El diclorometano se retiró por evaporación para producir una suspensión acuosa oleosa, a la que se añadieron 150 mg (1,1 mmol) de carbonato de potasio, seguido de metanol (4 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 30 min después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de la refrigeración *rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoi}]3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-2-hidroxi-N-metilacetamida precipitó de la solución en forma de un sólido de color blanco que se filtró, y se purificó por cromatografía en columna (fase invertida, agua, acetonitrilo), para producir 37 mg (13%) del producto deseado.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,69 (s, 3H), 4,09 (d, 2H), 4,20 (dd, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,77 (t, 1H), 6,37 (s a, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,19 (s, 1.25H), 7,20 - 7,26 (m, 1.5H), 7,39 - 7,44 (m, 1.25H), 7,63 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,05 - 8,15 (m, 1H), 9,25 (s a, 1H).

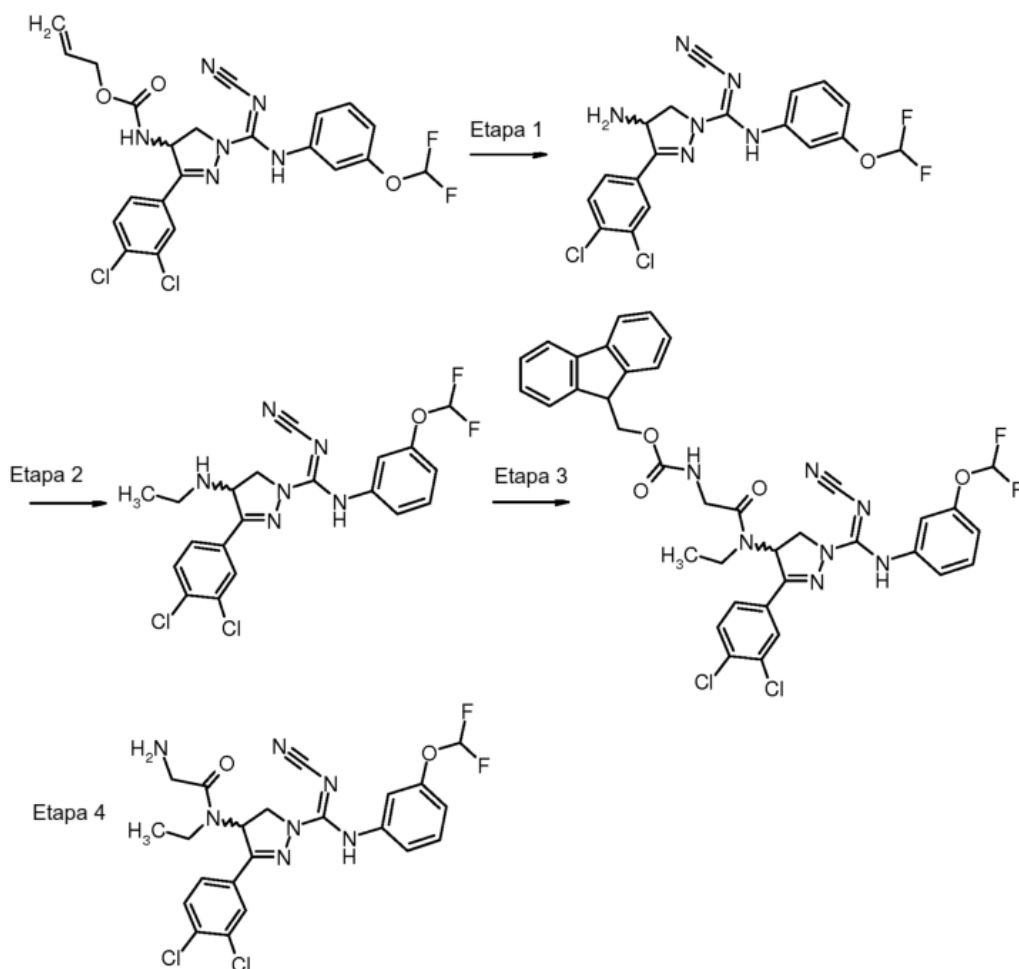
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 511

### 15 **Ejemplo 3**

#### **Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoi}]3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etilglicinamida**



El Ejemplo 3 se preparó partiendo de intermedio 12 de acuerdo con el siguiente esquema:



#### Etapa 1

Tal como se describe para el ejemplo 1.

#### Etapa 2

- 5 A una solución agitada de *rac*-4-amino-*N'*-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-*N*-[3-(difluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida, 9,30 g (21,2 mmol) en metanol (170 ml) a 0 °C se añadió acetaldehído, 1,12 g (25,4 mmol) seguido de la adición en porciones de borohidruro sódico, 0,96 g (25,4 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de verter sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). El metanol se retiró por evaporación y la suspensión acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las
- 10 capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de salmuera (100 ml) se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir un aceite de color negro en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida seca (eluyente: acetato de etilo-heptano 1:1, 2,1; acetato de etilo) para producir un aceite de color negro, que se trituró con éter dietílico para producir *rac*-*N'*-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-*N*-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-(etilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida, 7,40 g (75%) en forma de un sólido de
- 15 color gris.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 (t, 3H), 2,40-2,64 (m, 2H parcialmente bajo la señal del DMSO), 4,16-4,27 (m, 2H), 4,83 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 9,71 (s a, 1H)

CLEM (procedimiento 3): T<sub>r</sub> 1,80 min

20 EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 467,18

#### Etapa 3

- 5 A una solución de *rac*-*N'*-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-*N*-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-(etilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (300 mg, 0,64 mmol) en DMF (15 ml) se añadió Fmoc-glicina (382 mg, 1,3 mmol), HATU (488 mg, 1,3 mmol) y 4-metilmorfolina (0,28 ml, 2,6 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se usó directamente en la siguiente reacción.
- 25

**Etapa 4**

El producto en bruto de la etapa 3 se disolvió en diclorometano (20 ml) y se añadió piperidina (0,8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió agua (10 ml), y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía (RP, agua + amoníaco al 0,1 %, acetonitrilo) para dar *rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilglicinamida (150 mg, 45%).

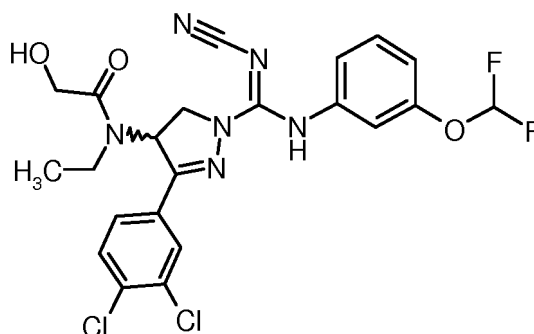
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,07 - 1,22 (m, 3H), 3,77 - 3,98 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,55 (t, 1H), 7,02 - 7,07 (m, 1.25H), 7,21 (t, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 1.5H), 7,41 - 7,47 (m, 1.25H), 7,68 (dd, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,90 - 8,03 (m, 3H), 8,16 (d, 1H), 9,86 (s, 1H); 3H oscurecido por las señales del agua y del disolvente.

CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> 1,12 min

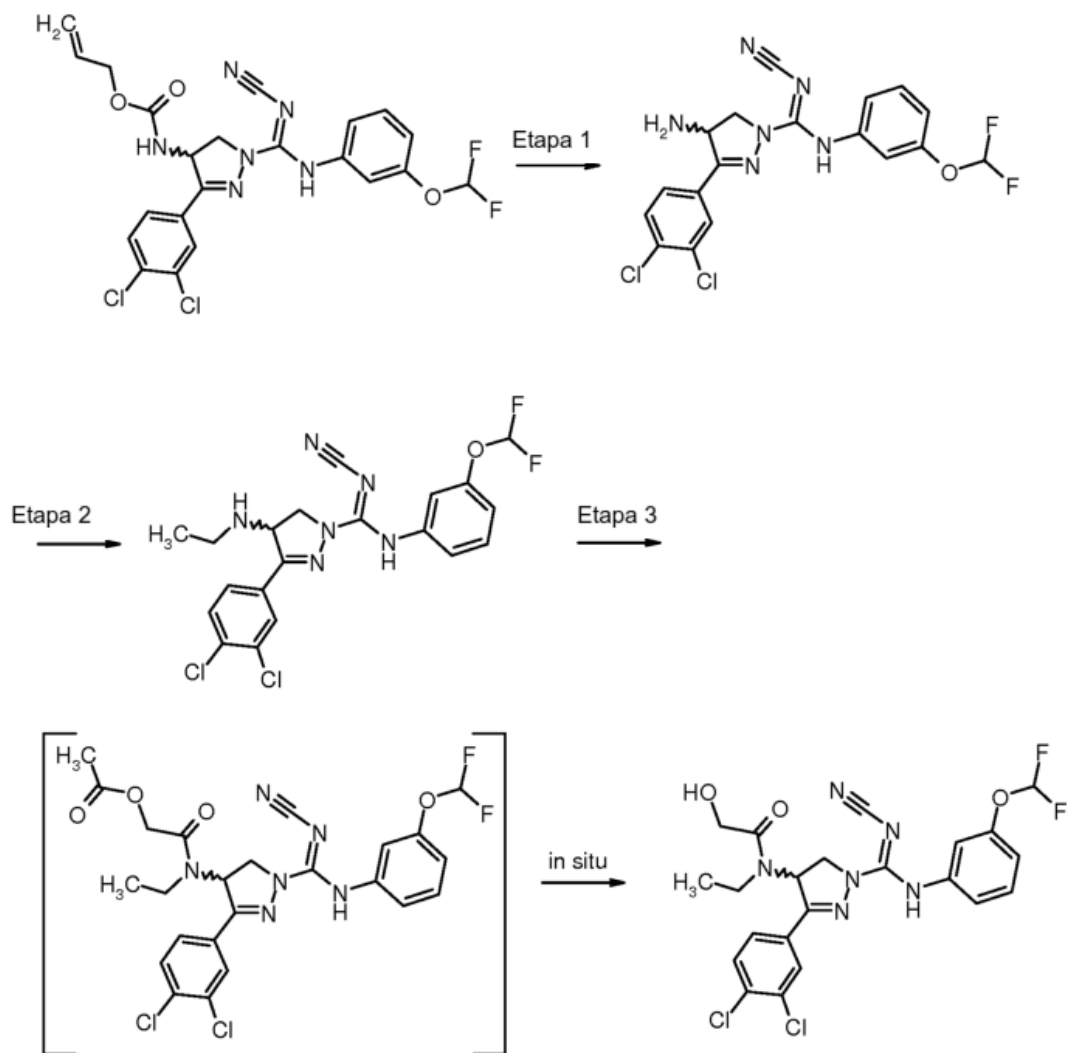
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 523,8

**Ejemplo 4**

**Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



El Ejemplo 4 se preparó partiendo de intermedio 12 de acuerdo con el siguiente esquema:

Etapa 1

Tal como se describe para el ejemplo 1.

Etapa 2

5 Tal como se describe para el ejemplo 3.

Etapa 3

10 A *rac*-N'-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-(etilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida, 7,24 g (15,5 mmol) en diclorometano, 62 ml se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, 72 ml. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente y se enfrió a 5 °C, se añadieron 2,50 ml (23,2 mmol) de acetoxiacetilo cloruro en 10 ml de diclorometano gota a gota durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 5 °C momento en el que el análisis por CL indicó el consumo total del material de partida con únicamente un pico mayoritario. El diclorometano se retiró por evaporación para producir una suspensión acuosa oleosa a la que se añadieron 4,28 g (31,0 mmol) de carbonato de potasio, seguido de metanol, 110 ml. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 5 min después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de la refrigeración *rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidomil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida precipitó de la solución en forma de un sólido de color blanco que se filtró, se lavó con agua, 50 ml y éter dietílico, 50 ml. El precipitado se secó al vacío para producir el producto deseado, 7,58 g (93%) en forma de un polvo de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 - 1,10 (m, 3H), 3,42-3,17 (m, 2H parcialmente bajo la señal del agua), 3,94-4,17 (m, 3H), 4,46 (dd, 1H), 4,75 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,85 (s a, 1H)

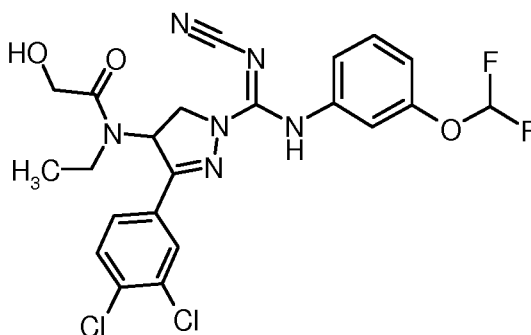
20 UPLC (procedimiento 6): T<sub>r</sub> 0,58 min  
EM (IEN): [M + H]<sup>+</sup> = 525

El Ejemplo 4 se separó en sus enantiómeros mediante SFC quirál:

<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep SFC100,
<i>Columna:</i>	Chiralpak DI 5 µm, 250 x 20 mm
<i>Disolvente:</i>	CO2 / propan-2-ol 7/3
<i>Caudal:</i>	80 ml/min
<i>Temperatura:</i>	40 °C
<i>Detección:</i>	UV 254 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>4,1</b>	3,35-4,40
<b>4,2</b>	7,31-9,00

#### **Ejemplo 4,1**

**N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**



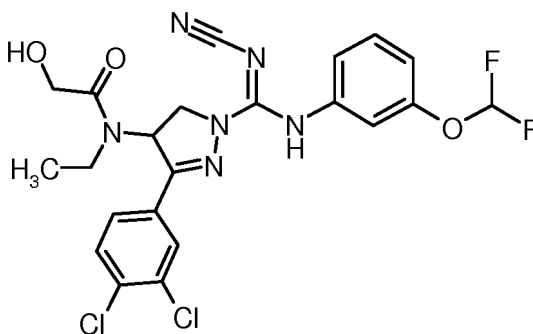
5

Chiralpak DI 5 µm 100x4,6 mm (CO2 / 2-Propanol 7/3), T<sub>r</sub> 2,41 min  
[α]<sub>D</sub> = -102° (c: 0,44, MeOH)

#### **Ejemplo 4,2**

**N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**

10



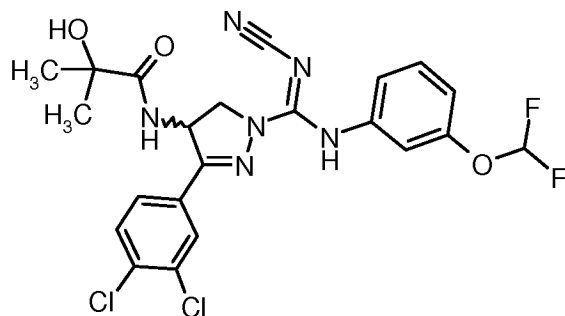
Chiralpak DI 5 µm 100x4,6 mm (CO2 / 2-Propanol 7/3), T<sub>r</sub> 5,66 min  
[α]<sub>D</sub> = +96° (c: 0,25, MeOH)

#### **Ejemplo 5**

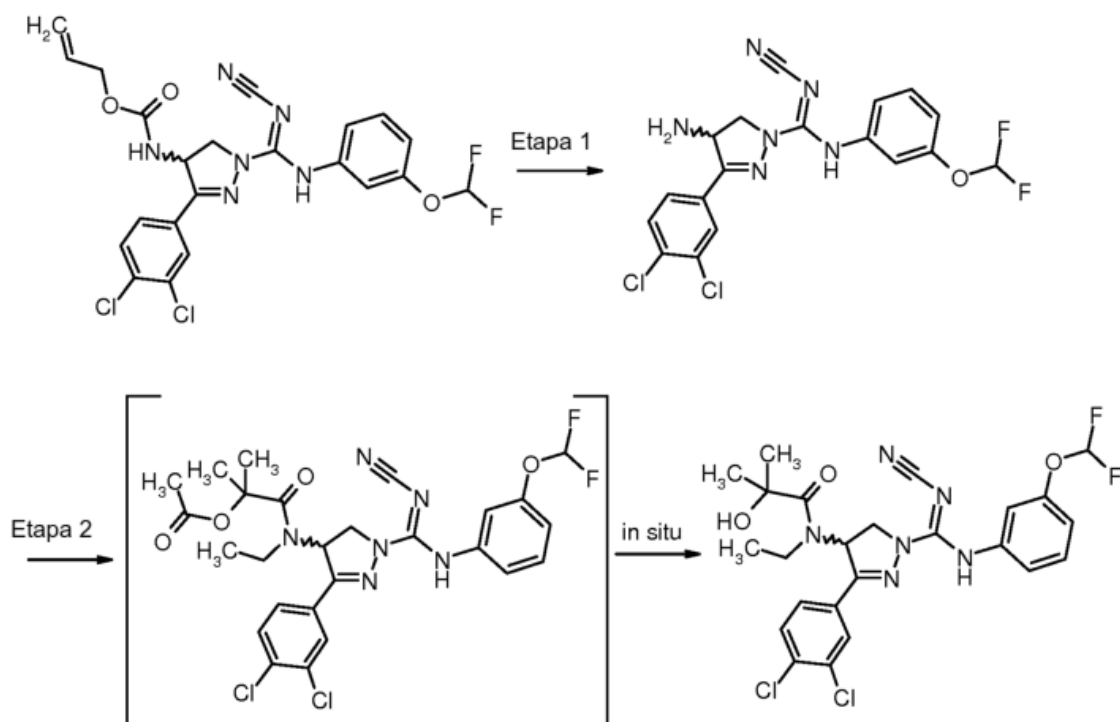
**Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida**

15





El Ejemplo 5 se preparó a partir del intermedio 12 de acuerdo con el siguiente esquema:



#### Etapa 1

- 5 Tal como se describe para el ejemplo 1.

#### Etapa 2

La etapa 2 se realizó de forma análoga al ejemplo 4 (etapa 3), haciendo reaccionar *rac*-4-amino-*N*'-ciano-3-(3,4-diclorofenil)-*N*-[3-(difluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida con cloruro de acetoxi isobutirilo, seguido de eliminación del grupo acetilo, para obtener el producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ [ppm] = 1,16 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H), 3,74 - 3,82 (m, 1 H), 4,11 - 4,22 (m, 1 H), 5,64 - 5,75 (m, 1 H), 6,78 - 6,84 (m, 1 H), 6,95 (s, 0,25 H), 7,19 (s, 0,5 H), 7,29 - 7,37 (m, 1 H), 7,44 (s, 0,25 H), 7,51 - 7,63 (m, 3 H), 7,70 - 7,75 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 2,07 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 1,88 Hz, 1 H), 8,71 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 9,28 (s, 1 H).

CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> = 1,22 min

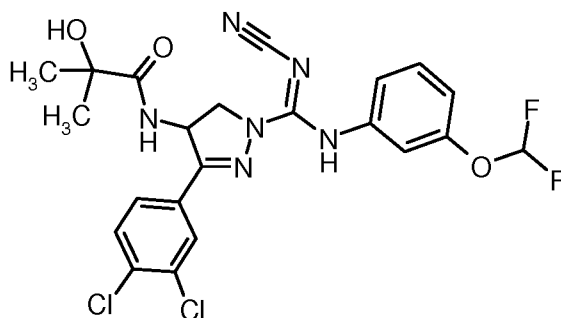
EM (IEN): [M+H]<sup>+</sup> = 525,1

- 15 El Ejemplo 5 se separó en sus enantiómeros mediante SFC quiral:

<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep SFC100,
<i>Columna:</i>	Chiralpak DI 5 μm, 250 x 20 mm
<i>Disolvente:</i>	CO <sub>2</sub> / 2-Propanol + DEA al +0,4 % 8/2
<i>Caudal:</i>	80 ml/min
<i>Temperatura:</i>	40 °C

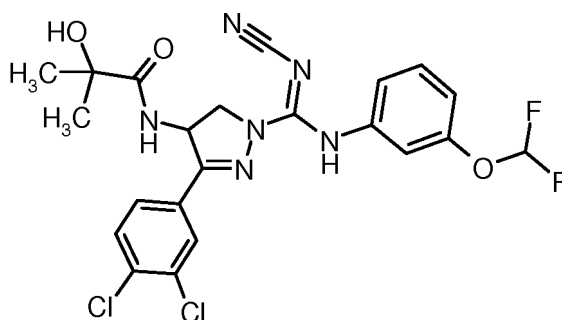
(continuación)

Detección:	UV 254 nm
Ejemplo N.º	Tr en min
5,1	2,60-3,00
5,2	3,40-4,40

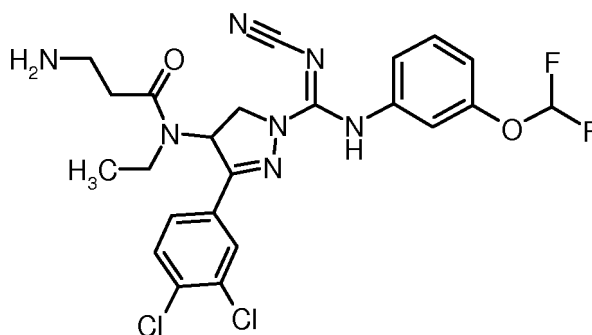
**Ejemplo 5.1****N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoi}]3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida Isómero 1**

5

Chiralpak DI 5 µm 100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / 2-Propanol + Dietilamina al 0,2 % 8:2) T<sub>r</sub> = 3,02 min  
[α]<sub>D</sub> = +14,9° (c: 1,0, DMSO)

**Ejemplo 5.2****N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoi}]3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida Isómero 2**

Chiralpak DI 5 µm 100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / 2-Propanol + Dietilamina al 0,2 % 8:2) T<sub>r</sub> = 7,09 min  
[α]<sub>D</sub> = -23,2° (c: 1,0, DMSO)

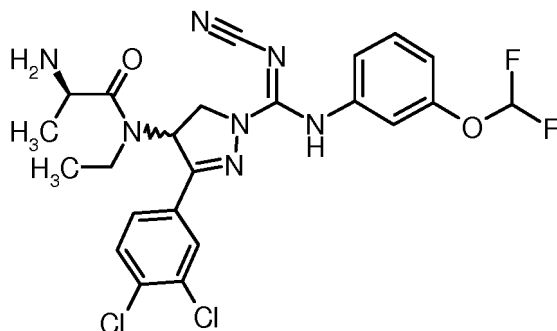
**Ejemplo 6****Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoi}]3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-beta-alaninamida**

El Ejemplo 6 se preparó análogamente al ejemplo 3 usando Fmoc-beta-alanina en lugar de Fmoc-glicina para el acoplamiento de amida.

CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 0,97$   
EM (IEN):  $[M+H]^+ = 538,0$

### Ejemplo 7

5 **N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoyl}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida (mezcla de diastereómeros 1:1)**



El Ejemplo 7 se preparó análogamente al ejemplo 3 usando Fmoc-D-alanina en lugar de Fmoc-glicina para el acoplamiento de amida.

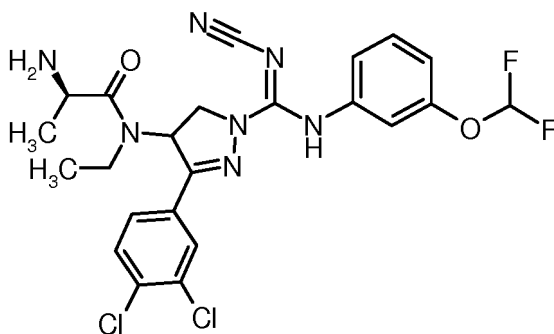
10 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,13 - 0,26 (m, 2H), 0,35 - 0,55 (m, 6H), 2,65 (d, 1H), 2,85 - 2,99 (m, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,67 - 3,80 (m, 1H), 6,03 (t, 1H), 6,19 - 6,27 (m, 1H), 6,41 (t, 1H), 6,46 (ddd, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 1H).  
EM (IEN):  $[M+H]^+ = 538$

El Ejemplo 7 se separó en sus diastereoisómeros mediante SFC quiral:

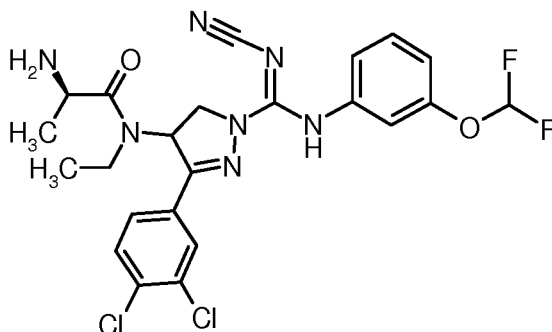
<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep SFC100,
<i>Columna:</i>	Chiralpak CI 5 $\mu$ m, 250 x 20 mm
<i>Disolvente:</i>	CO <sub>2</sub> / Etanol+DEA al 0,4 % 7/3
<i>Caudal:</i>	80 ml/min
<i>Temperatura:</i>	40 °C
<i>Detección:</i>	UV 254 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>7,1</b>	2,2 - 4,0
<b>7,2</b>	7,0 - 10,2

### Ejemplo 7.1

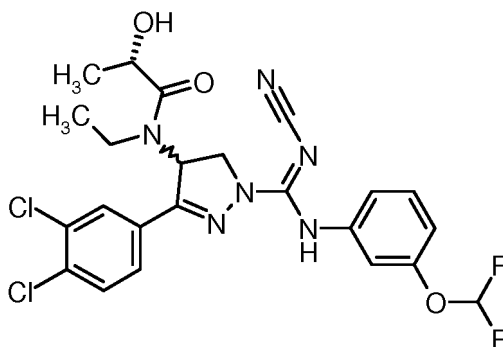
15 **N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoyl}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida Isómero 1**



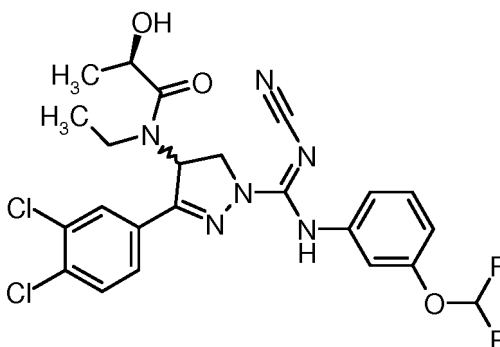
Chiralpak IC 5  $\mu$ m 100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / Etanol+DEA al 0,2 % 7/3),  $T_r$  1,80 min  
 $[\alpha]_D = -60^\circ$  (c: 0,30, DMSO)

**Ejemplo 7.2****N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida Isómero 2**

- 5 Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / Etanol+DEA al 0,2 % 7/3), T<sub>r</sub> 4,77 min  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +56° (c: 0,20, DMSO)

**Ejemplo 8****(2S)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1)**

- 10 El Ejemplo 8 se preparó análogamente al ejemplo 4 usando cloruro de (2S)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]-oxi]propanoilo en lugar de cloruro de acetoxiacetilo para el acoplamiento de amida. El grupo sililo se retiró por tratamiento de la amida en bruto protegida con 2 eq de fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-amino en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC (gradiente de acetonitrilo en solución acuosa de amoníaco al 0,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,08 - 1,17 (m, 6H), 3,34 - 3,48 (m, 1H), 3,63 (s a, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,27 - 4,41 (m, 1H), 4,44 - 4,58 (m, 1H), 4,98 (d, 0.5H), 5,18 (d, 0.5H), 6,99 - 7,07 (m, 1.25H), 7,20 - 7,30 (m, 2.5H), 7,39 - 7,48 (m, 1.25H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,09 (dd, 1H), 9,84 (s a, 1H). CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> = 1,22  
EM (IEN): [M+H]<sup>+</sup> = 539,1

**Ejemplo 9****(2R)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1)**

El Ejemplo 9 se preparó análogamente al ejemplo 8 usando cloruro de (2R)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]propanoilo en lugar de cloruro de acetoxiacetilo para el acoplamiento de amida.

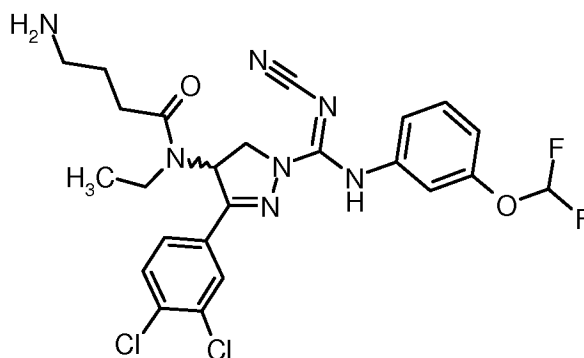
RMN  $^1H$  corresponde al ejemplo 8.

CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 1,22$

5 EM (IEN):  $[M+H]^+ = 539,1$

### Ejemplo 10

#### Rac-4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidoyl}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida



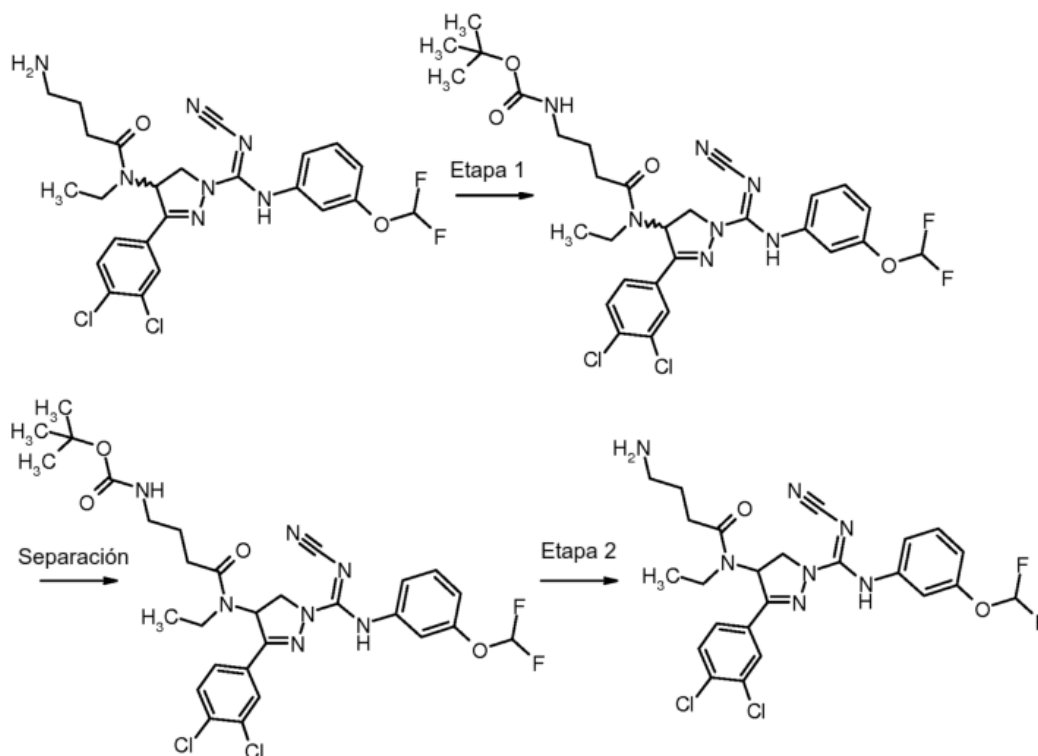
10 El Ejemplo 10 se preparó análogamente al ejemplo 3 usando ácido Fmoc-4-aminobutanoico en lugar de Fmoc-glicina para el acoplamiento de amida.

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,03 (t, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,26 - 2,44 (m, 3H), 3,17 - 3,53 (m, 4H), 4,05 (dd, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,84 - 6,88 (m, 1H), 7,01 (s, 0,25 H), 7,09 (m, 2H), 7,19 (s, 0,5 H), 7,32 (t, 1H), 7,38 (s, 0,25 H), 7,61 (m, 3H), 7,72 (d, 1H), 7,99 (d, 1H).

15 CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 1,25$  min

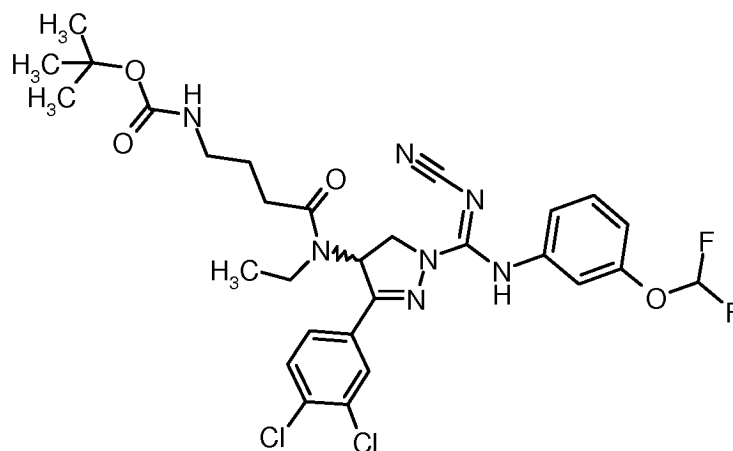
EM (IEN):  $[M+H]^+ = 552,1$

El Ejemplo 10 posteriormente separó en sus enantiómeros mediante la siguiente secuencia:



Etapa 1:

Rac(4-[[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il](etil)amino]-4-oxobutil)carbamato de *tert*-butilo.



- 5 A una solución agitada fría (0 °C) de 4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida (280 mg, 0.51 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0.265 ml, 1.5 mmol), seguido de la adición gota a gota de butildicarbonato de di-*tert*-butilo (0,116 ml, 0,51 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, se añadió agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar amina en
- 10 bruto protegida con Boc. La purificación del material bruto por cromatografía sobre gel de sílice produjo 4-[[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il](etil)amino]-4-oxobutil)carbamato de *tert*-butilo (280 mg, rendimiento del 79%) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,05 (s a, 3H), 1,55 (s a, 2H), 2,21 - 2,39 (m, 2H), 2,88 (d a, 2H), 3,28 (s a, 1H), 3,46 (s a, 1H), 4,07 - 4,14 (m, 1H), 4,47 (t, 1H), 6,79 (t a, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 3H), 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,52 - 7,68 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,86 (s, 1H).
- CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> = 1,43 min  
EM (IEN): [M+H]<sup>+</sup> = 652,3

#### Separación:

- 20 La separación del material racémico mediante HPLC preparativa quiral (condiciones siguientes) produjo 105 mg (T<sub>r</sub> = 4,3 - 5,1 min) de un enantiómero y 108 mg (T<sub>r</sub> = 5,1 - 6,4 min) del segundo enantiómero.

<b>Sistema:</b>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215
<b>Columna:</b>	Chiralpak IE 5 μm, 250 x 20 mm
<b>Disolvente:</b>	Acetonitrilo 100% + dietilamina al 0,1 %
<b>Caudal:</b>	30 ml/min
<b>Temperatura:</b>	TA
<b>Detección:</b>	UV 325 nm
<b>Fracción</b>	Tr en min
<b>1</b>	4,3 - 5,1
<b>2</b>	5,1 - 6,4

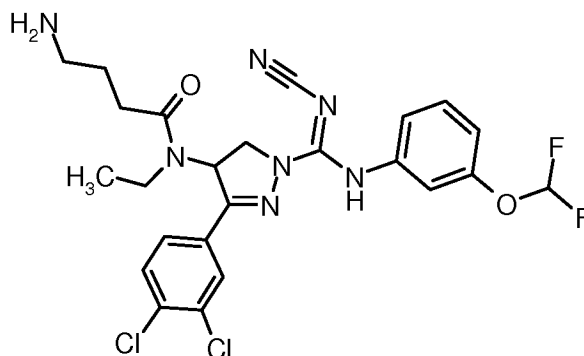
#### Etapa 2:

- 25 La desprotección de las aminas protegidas con Boc se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento: A una solución agitada de 4-[[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il](etil)amino]-4-oxobutil)carbamato de *tert*-butilo (108 mg, 0,17 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió bromuro de cinc (75 mg, 0,33 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se añadió tampón pH 10 y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 veces) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporaron para dar la amina en bruto. La purificación del material en bruto por HPLC

preparativa produjo 4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida (25 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanco. Los datos analíticos de ambos isómeros se pueden encontrar a continuación.

**Ejemplo 10.1** (De la fracción de separación 2 anterior)

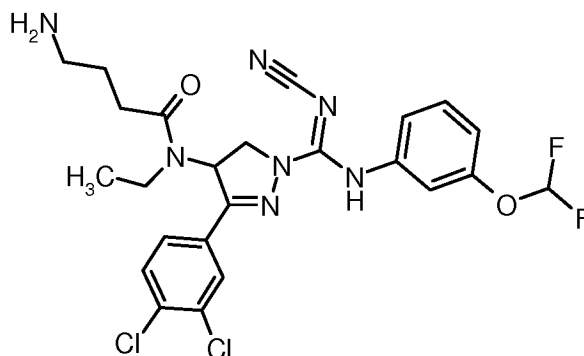
5 **4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida Isómero 1**



$[\alpha]_D = -52,5^\circ$  (c: 1,0, DMSO)

**Ejemplo 10.2** (De la fracción de separación 1 anterior)

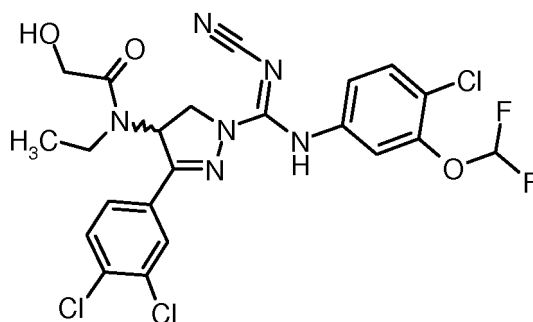
10 **4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida Isómero 2**



$[\alpha]_D = +59,6^\circ$  (c: 1,0, DMSO)

**Ejemplo 11**

15 **Rac-N-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



El Ejemplo 11 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 14 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,81 (s a, 1H), 0,99 (s a, 3H), 2,92 (s a, 0,4 H), 3,01 - 3,29 (m, 3H), 3,94 - 4,33 (m, 6H), 4,40 (s a, 0,4 H), 4,72 (t, 1H), 5,13 (s a, 0,3 H), 5,73 (s a, 0,4 H), 5,94 (s a, 1H), 6,93 - 7,42 (m, 6H), 7,52 - 7,72 (m, 3H), 7,86 - 7,96 (m, 1H). CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 1,22$  min

20

## ES 2 722 431 T3

EM (IEN): [M+H]<sup>+</sup> = 559,2

El Ejemplo 11 se separó en sus diastereoisómeros mediante SFC quiral:

<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep. SFC100
<i>Columna:</i>	Chiralpak CI 5 µm, 250 x 20 mm
<i>Disolvente:</i>	CO <sub>2</sub> / Etanol 70:30
<i>Caudal:</i>	80 ml/min
<i>Temperatura:</i>	40 °C
<i>Detección:</i>	UV 254 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>11,1</b>	4,75 - 5,60
<b>11,2</b>	6,25 - 7,50

El Ejemplo 11.2 se purificó adicionalmente mediante SFC quiral:

<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep. SFC100
<i>Columna:</i>	Chiralpak CI 5 µm, 250 x 20 mm
<i>Disolvente:</i>	CO <sub>2</sub> / Etanol 70:30

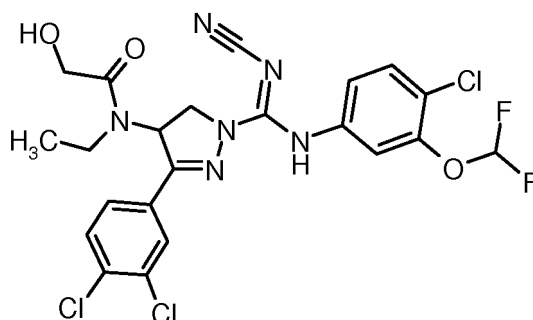


(continuación)

<i>Caudal:</i>	80 ml/min
<i>Temperatura:</i>	40 °C
<i>Detección:</i>	UV 254 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>11,2</b>	4,50 - 5,60

**Ejemplo 11.1**

**N-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**



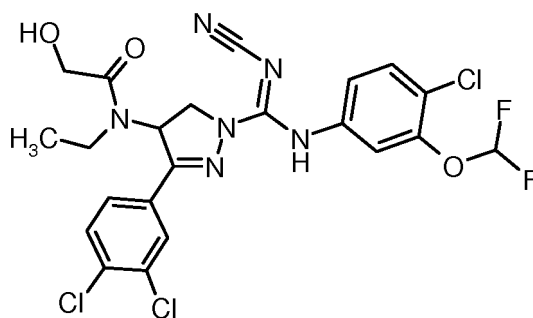
5

Chiralpak IC 5 µm 100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / Etanol, 70:30, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 2,99 min  
[α]<sub>D</sub> = -37,4° (c: 1,0, DMSO)

**Ejemplo 11.2**

**N-[1-{N-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**

10

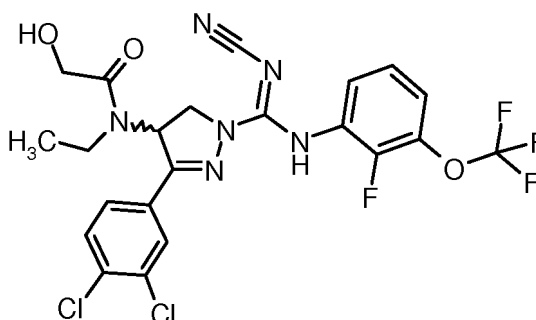


Chiralpak IC 5 µm 100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / Etanol, 70:30, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 3,96 min  
[α]<sub>D</sub> = +41,2° (c: 1,0, DMSO)

**Ejemplo 12**

**Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**

15



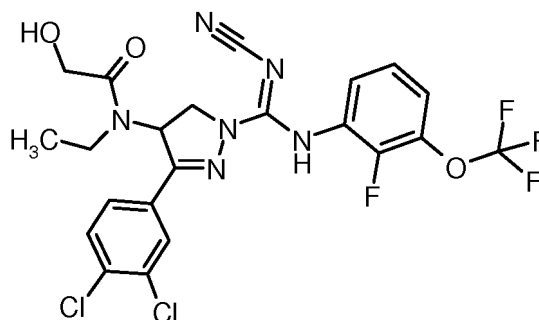
El Ejemplo 12 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 15 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,09 (s a, 3H), 4,00 - 4,14 (m, 3H), 4,44 (t, 1H), 4,77 (t, 1H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,95 (s a, 1H). CLEM (procedimiento 2):  $T_r$  = 1,03 min EM (IEN):  $[M+H]^+$  = 561,0

5 El Ejemplo 12 se separó en sus diastereoisómeros mediante HPLC quiral:

<b>Sistema:</b>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC Prep
<b>Columna:</b>	Chiralpak DI 5 $\mu$ m 250x30 mm N.º 018
<b>Disolvente:</b>	Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v)
<b>Caudal:</b>	40 ml/min
<b>Temperatura:</b>	TA
<b>Detección:</b>	UV 325 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>12,1</b>	5,4 - 7,2
<b>12,2</b>	7,2 - 9,4

### Ejemplo 12.1

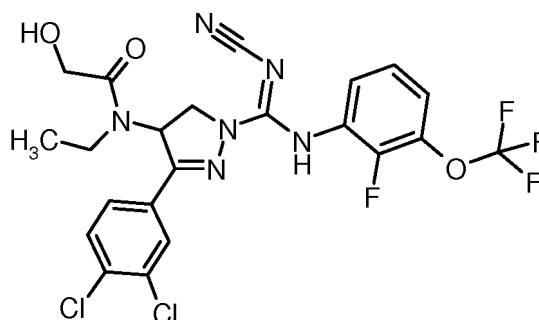
**N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**



10 Chiralpak DI 3  $\mu$ m 100x4,6 mm (Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v), 1,0 ml/min)  $T_r$  = 2,61 min  
 $[\alpha]_D = +27,4^\circ$  (c: 1,0, DMSO)

### Ejemplo 12.2

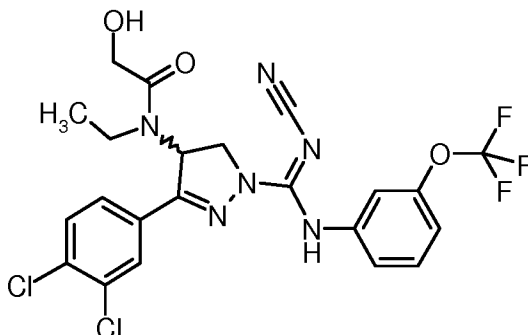
**N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**



15 Chiralpak DI 3  $\mu$ m 100x4,6 mm (Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v), 1,0 ml/min)  $T_r$  = 3,46 min  
 $[\alpha]_D = -22,9^\circ$  (c: 1,0, DMSO)

### Ejemplo 13

**Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-**

**etil-2-hidroxiacetamida**

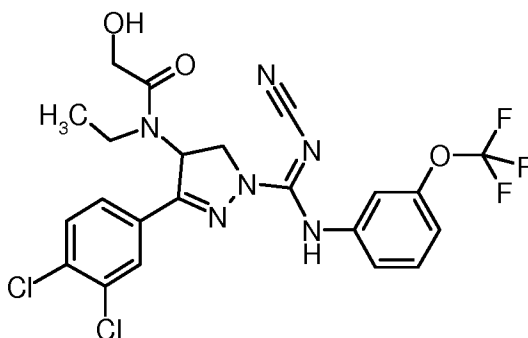
- 5 El Ejemplo 13 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 16 en lugar del intermedio 12. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,03 (t, 3H), 3,3-3,5 (m, 2H), 3,9-4,1 (m, 3H), 4,4-4,5 (m, 1H), 4,7-4,8 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,3-7,8 (m, 6H), 8,09 (s, 1H), 9,88 (s, 1H)  
 CLEM (procedimiento 3): T<sub>r</sub> = 2,63  
 EM (IEN): [M+H]<sup>+</sup> = 542,92

El Ejemplo 13 se separó en sus enantiómeros mediante SFC quiral:

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215
<i>Columna:</i>	Chiralpak DI 5 μm 250x30 mm N.º 018
<i>Disolvente:</i>	Hexano / Etanol 70:30 (v/v)
<i>Caudal:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	UV 254 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>13,1</b>	10,8 - 13,8
<b>13,2</b>	16,8 - 21,4

**Ejemplo 13.1**

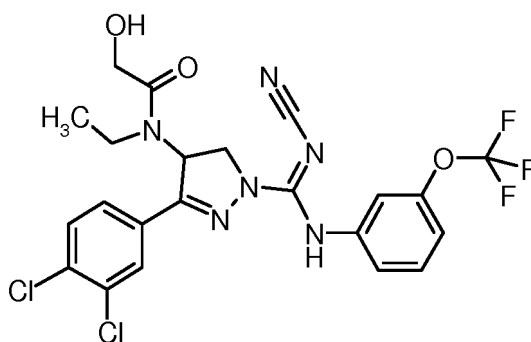
- 10 **N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**



Chiralpak DI 3 μm 100x4,6 mm (Hexano / Etanol 70:30 (v/v); 1,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 2,67 min  
 [α]<sub>D</sub> = 89° (c: 0,93, MeOH)

- 15 **Ejemplo 13.2**

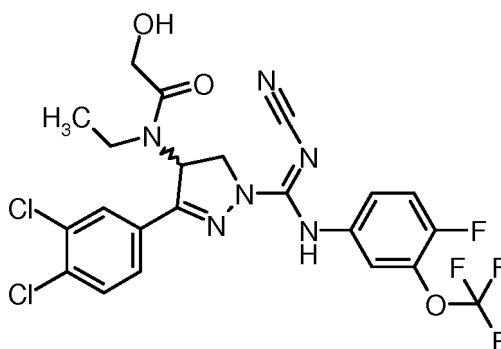
**N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**



Chiralpak DI 3  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (Hexano / Etanol 70:30 (v/v); 1,0 ml/min) Tr = 3,66 min  
 $[\alpha]_D = -79^\circ$  (c: 0,83, MeOH)

#### Ejemplo 14

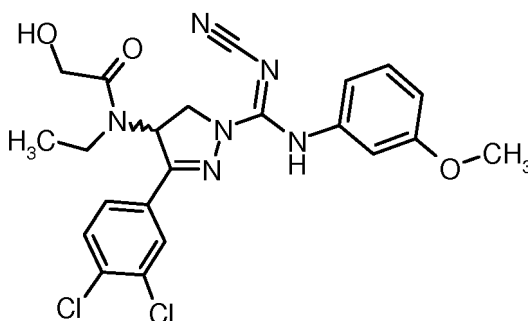
5 **Rac-N-[1-(N'-ciano-N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



10 El Ejemplo 14 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 17 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,06 (m, 3H), 3,16 - 3,30 (m, 2H, parcialmente oscurecido por la señal del agua), 3,98 - 4,20 (m, 3H), 4,37 - 4,52 (m, 1H), 4,76 (t, 1H), 5,83 (s a, 1H), 7,34 - 7,60 (m, 3H), 7,60 - 7,68 (m, 1H), 7,73 - 7,77 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 9,87 (s a, 1H).  
 CLEM (procedimiento 2): Tr = 1,46  
 EM (IEN):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 561$

#### Ejemplo 15

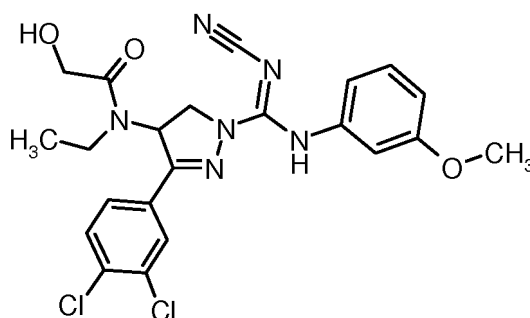
15 **Rac-N-[1-(N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



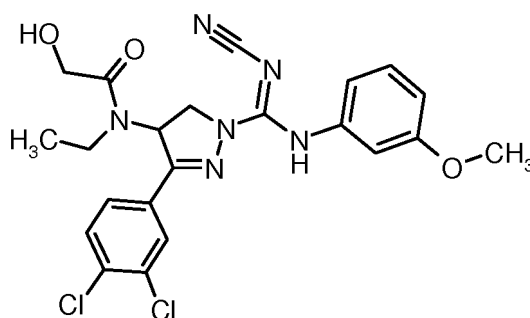
20 El Ejemplo 15 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 18 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,04 (s a, 3H), 3,14 - 3,27 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,99 - 4,14 (m, 4H), 4,38 (t, 1H), 4,69 - 4,75 (m, 1H), 5,85 (s a, 1H), 6,84 (s a, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,51 - 7,64 (m, 2H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 8,07 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H).  
 CLEM (procedimiento 2): Tr = 1,20 min  
 EM (IEN):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489,2$

El Ejemplo 15 se separó en sus diastereoisómeros mediante HPLC quiral:

<b>Sistema:</b>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC Prep
<b>Columna:</b>	Chiralpak IC 5 $\mu$ m 250x20 mm N.º 009
<b>Disolvente:</b>	Metanol / Etanol / Dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v)
<b>Caudal:</b>	20 ml/min
<b>Temperatura:</b>	TA
<b>Detección:</b>	UV 325 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>15,1</b>	6,75 - 8,0
<b>15,2</b>	5,0-6,0

**Ejemplo 15.1****N-{1-[N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamimidoil]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**

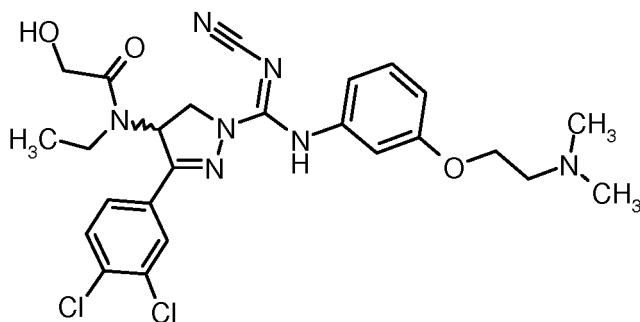
- 5 Chiralpak IC 5  $\mu$ m 150x4,6 mm (Metanol / Etanol / Dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v), 1,0 ml/min)  $T_r$  = 3,47 min  
 $[\alpha]_D = +105,0^\circ$  (c: 1,0, MeOH)

**Ejemplo 15.2****N-{1-[N'-ciano-N-(3-metoxifenil)carbamimidoil]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**

- 10 Chiralpak IC 5  $\mu$ m 150x4,6 mm (Metanol / Etanol / Dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v), 1,0 ml/min)  $T_r$  = 2,65 min  
 $[\alpha]_D = -88,1^\circ$  (c: 1,0, MeOH)

**Ejemplo 16**

- 15 **Rac-N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



El Ejemplo 16 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 19 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,02 (s a, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,60 (t, 2H), 3,94 - 4,45 (m, 8H), 5,84 (s a, 1H), 6,46 - 6,85 (m, 4H), 7,16 (t, 1H), 7,50 - 7,75 (m, 7H), 8,02 (s, 1H).

5 CLEM (procedimiento 2):  $T_r$  = 1,20 min

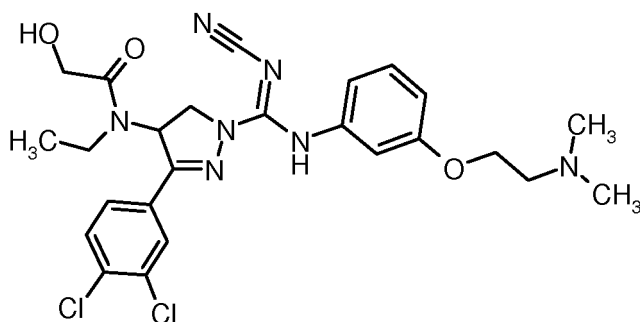
EM (IEN):  $[M + H]^+$  = 546,24

El Ejemplo 16 se separó en sus diastereoisómeros mediante HPLC quiral:

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC Prep
<i>Columna:</i>	Chiralpak IA 5 $\mu$ m 250x20 mm
<i>Disolvente:</i>	Metanol / Etanol / Dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v)
<i>Caudal:</i>	20 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	UV 325 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Tr en min</b>
<b>16,1</b>	8,1 - 9,7
<b>16,2</b>	6,5 - 7,7

### Ejemplo 16.1

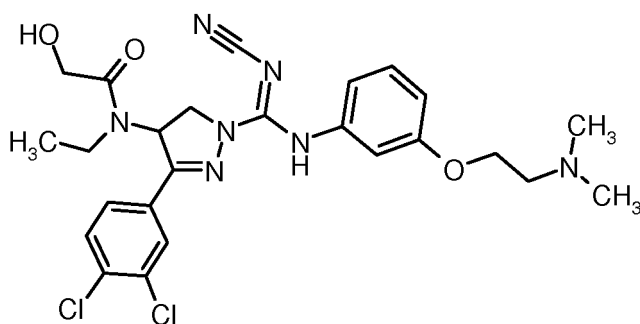
10 **N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**



Chiralpak IC 5  $\mu$ m 150x4,6 mm (Metanol / Etanol / Dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v), 1,0 ml/min)  $T_r$  = 4,51 min  
 $[\alpha]_D^{20}$  = +39,2° (c: 1,0, DMSO)

### Ejemplo 16.2

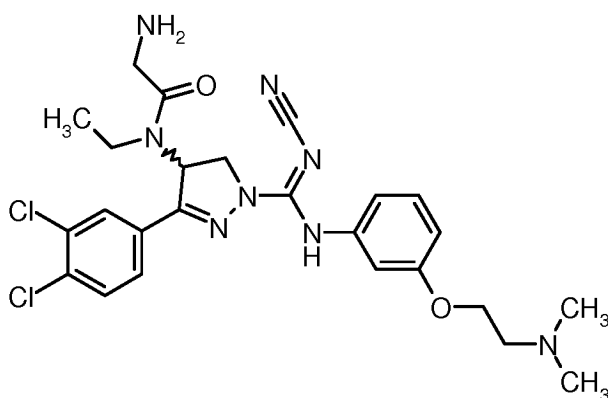
15 **N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**



Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  150x4,6 mm (Metanol / Etanol / Dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v), 1,0 ml/min)  $T_r = 3,53\text{min}$   
 $[\alpha]_D = -35,6^\circ$  (c: 1,0, DMSO)

### Ejemplo 17

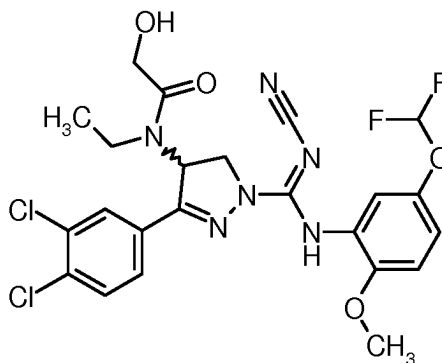
5 **Rac-N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilglicinamida**



10 El Ejemplo 17 se preparó análogamente al ejemplo 3 partiendo del intermedio 19 en lugar del intermedio 12.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, METANOL- $\text{D}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,05 - 1,27 (m, 3H), 2,35 (s, 6H), 2,80 (t, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,42 - 3,54 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,21 (dd, 1H), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,00 - 7,04 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H); dos átomos de hidrógeno oscurecidos por las señales del disolvente o del agua.  
 CLEM (procedimiento 7):  $T_r = 1,84$   
 EM (IEN):  $[\text{M}]^+ = 545,18$

### Ejemplo 18

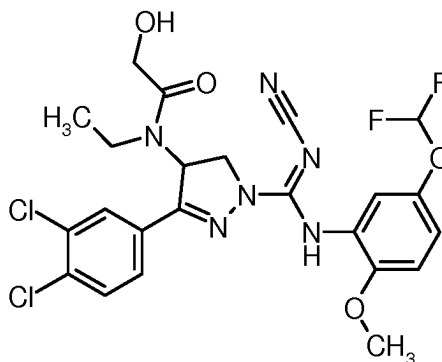
15 **Rac-N-[1-(N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



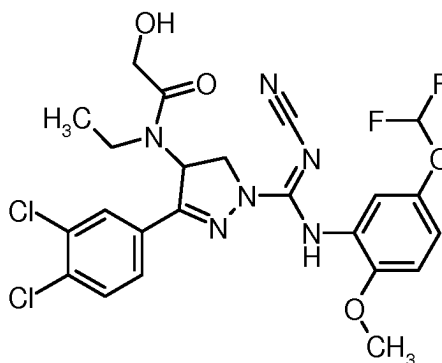
20 El Ejemplo 18 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 30 en lugar del intermedio 12.  
 CLEM (procedimiento 7):  $T_r = 2,49$   
 EM (IEN):  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 555,2$

El Ejemplo 18 se separó en sus enantiómeros mediante SFC quiral:

<b>Sistema:</b>	Seplatec: Prep SFC100,
<b>Columna:</b>	Chiralpak DI 5 µm, 250 x 20 mm
<b>Disolvente:</b>	CO2 / 2-propanol 64/36
<b>Caudal:</b>	80 ml/min
<b>Temperatura:</b>	40 °C
<b>Detección:</b>	UV 254 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>18,1</b>	5,0 - 7,0
<b>18,2</b>	8,0 - 11,0

**Ejemplo 18.1****N-[1-{N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**

- 5 Chiralpak DI 5 µm 100x4,6 mm (CO2 / 2-Propanol 64/36, 4,0 ml/min)  $T_r = 2,32$  min  
 $[\alpha]_D = +52,5^\circ$  (c: 0,3, DMSO)

**Ejemplo 18.2****N-[1-{N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**

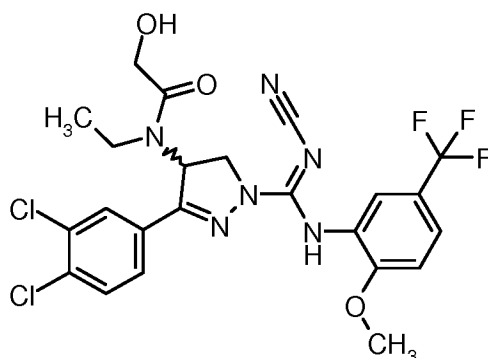
10

- Chiralpak DI 5 µm 100x4,6 mm (CO2 / 2-Propanol 64/36, 4,0 ml/min)  $T_r = 3,93$ min  
 $[\alpha]_D = -58,4^\circ$  (c: 0,22, DMSO)

**Ejemplo 19**

- 15 **Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**





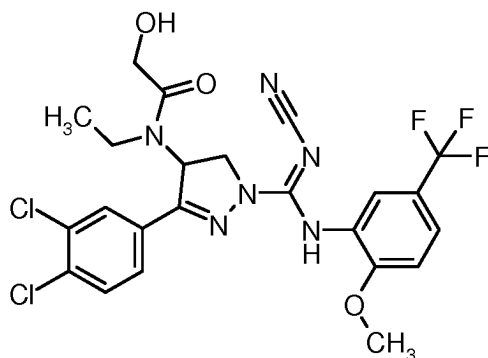
- 5 El Ejemplo 19 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 31 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,06 (s a, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,96 - 4,16 (m, 3H), 4,37 (t, 1H), 4,78 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,64 - 7,72 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,13 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H). (2H oscurecido por la señal del agua)  
 CLEM (procedimiento 6):  $T_r = 0,84$   
 EM (IEN):  $[M+H]^+ = 557,2$

El Ejemplo 19 se separó en sus enantiómeros mediante SFC quiral:

<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep SFC100,
<i>Columna:</i>	Chiralpak DI 5 $\mu$ m, 250 x 20 mm
<i>Disolvente:</i>	CO <sub>2</sub> / 2-propanol 65/35
<i>Caudal:</i>	80 ml/min
<i>Temperatura:</i>	40 °C
<i>Detección:</i>	UV 254 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>19,1</b>	4,0 - 5,5
<b>19,2</b>	6,5 - 8,0

### **Ejemplo 19.1**

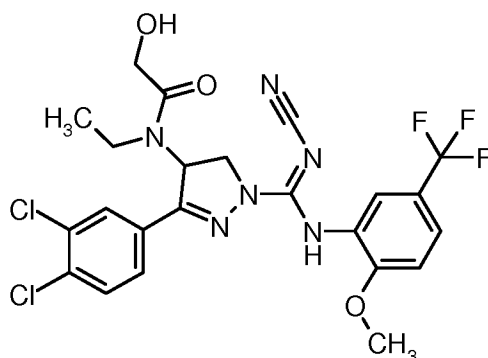
- 10 **N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamidoidil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**



Chiralpak DI 5  $\mu$ m 100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / 2-Propanol 65/35, 4,0 ml/min)  $T_r = 1,90$ min  
 $[\alpha]_D = +90,7^\circ$  (c: 0,31, MeOH)

### **Ejemplo 19.2**

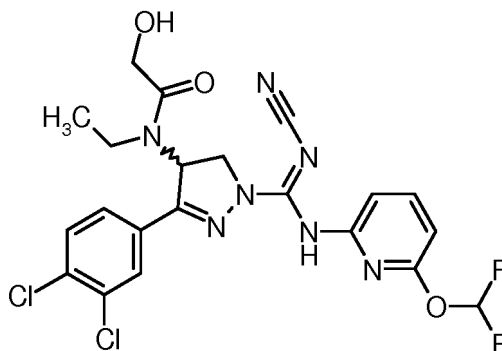
- 15 **N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamidoidil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**



Chiralpak DI 5  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / 2-Propanol 65/35, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 3,28min  
 $[\alpha]_{\text{D}} = -91,2^{\circ}$  (c: 0,37, MeOH)

### Ejemplo 20

- 5 Rac-N-[1-(N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamidoidil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida



El Ejemplo 20 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 20 en lugar del intermedio 12.

CLEM (procedimiento 6): T<sub>r</sub> = 0,87

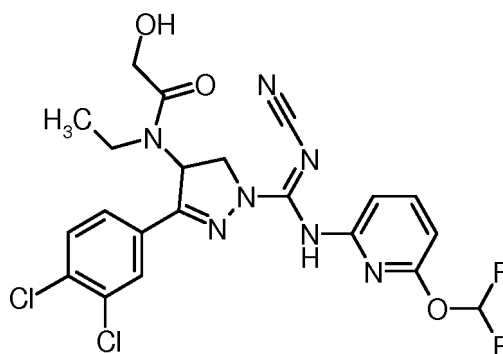
- 10 EM (IEN): [M+H]<sup>+</sup> = 526,14

El Ejemplo 20 se separó en sus enantiómeros mediante SFC quiral:

<i>Sistema:</i>	Sepiatec: Prep SFC100,
<i>Columna:</i>	Chiralpak DI 5 $\mu\text{m}$ , 250 x 20 mm
<i>Disolvente:</i>	CO <sub>2</sub> / 2-propanol 71/29
<i>Caudal:</i>	80 ml/min
<i>Temperatura:</i>	40 °C
<i>Detección:</i>	UV 254 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>20,1</b>	3,5 - 5,0
<b>20,2</b>	5,0 - 7,0

### Ejemplo 20.1

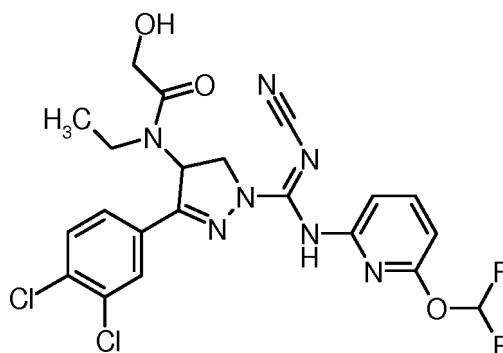
N-[1-(N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamidoidil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1



Chiralpak DI 5  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / 2-Propanol 71/29, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 2,74 min  
 $[\alpha]_{\text{D}} = +69,7^{\circ}$  (c: 0,29, DMSO)

### Ejemplo 20.2

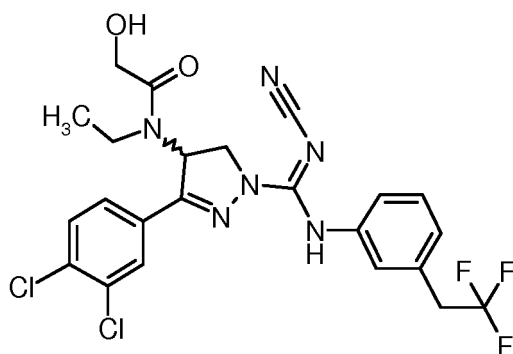
- 5 **N-[1-(N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**



Chiralpak DI 5  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / 2-Propanol 71/29, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 3,82 min  
 $[\alpha]_{\text{D}} = -56,2^{\circ}$  (c: 0,53, MeOH)

- 10 **Ejemplo 21**

**Rac-N-[1-(N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



- 15 El Ejemplo 21 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 21 en lugar del intermedio 12.  
 EM (IEN):  $[M+H]^+ = 541$

El Ejemplo 21 se separó en sus enantiómeros mediante SFC quiral:

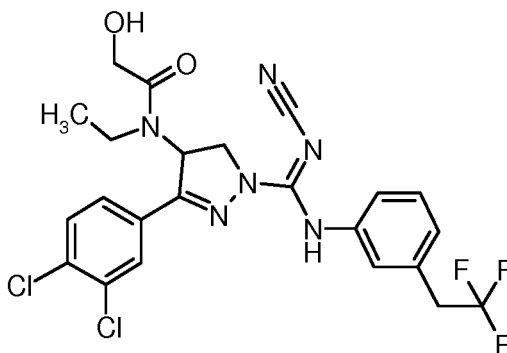
<b>Sistema:</b>	Sepiatec: Prep SFC100,
<b>Columna:</b>	Chiralpak IC 5 $\mu\text{m}$ 250x30 mm
<b>Disolvente:</b>	CO <sub>2</sub> / Metanol 66/34
<b>Caudal:</b>	100 ml/min
<b>Temperatura:</b>	40 °C

(continuación)

Detección:	UV 254 nm
Ejemplo N.º	Tr en min
21,1	6,25 - 7,75
21,2	8,30 - 9,55

**Ejemplo 21.1**

**N-[1-{N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoi}]3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**

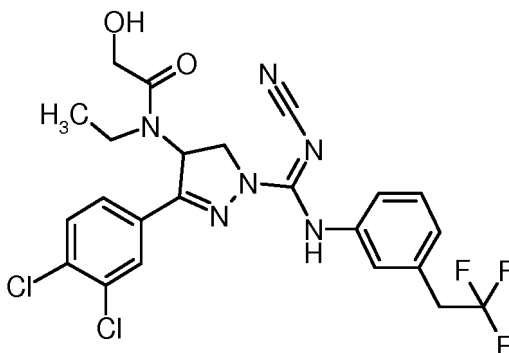


5

Chiralpak IC 5 µm 100x4,6 mm (CO2 / Metanol 66/34, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 2,42 min

**Ejemplo 21.2**

**N-[1-{N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoi}]3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**

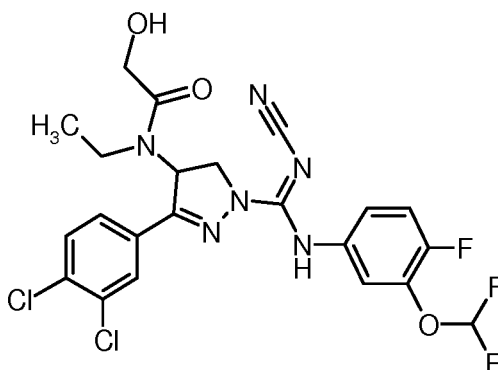


10

Chiralpak IC 5 µm 100x4,6 mm (CO2 / Metanol 66/34, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 3,04 min

**Ejemplo 22**

**Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]carbamimidoi}]3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



15

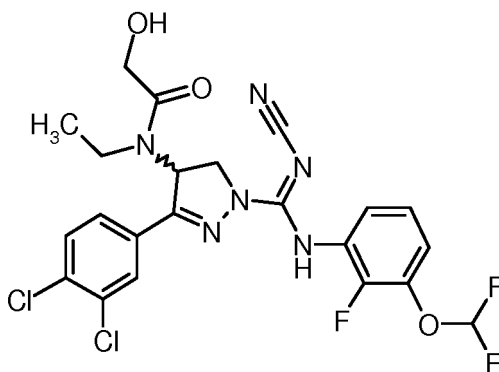
El Ejemplo 22 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 22 en lugar del intermedio 12. RMN <sup>1</sup>H

(400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,05 (m, 3H), 3,94 - 4,23 (m, 3H), 4,23 - 4,52 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 5,86 (s a, 1H), 7,01 - 7,49 (m, 4H), 7,63 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,09 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), dos átomos de hidrógeno oscurecidos por las señales del disolvente o del agua.

EM (IEN):  $[M+H]^+ = 543$

### 5 **Ejemplo 23**

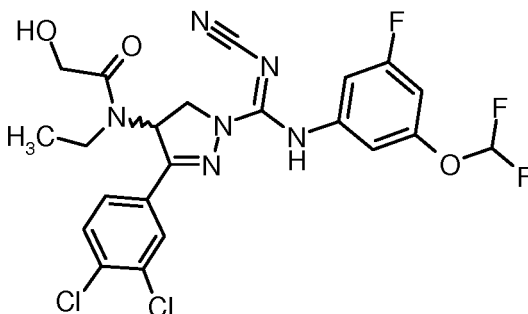
#### **Rac-N-[1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]carbamidoidil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



10 El Ejemplo 23 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 36 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,07 (m, 3H), 3,89 - 4,18 (m, 3H), 4,32 - 4,48 (m, 1H), 4,74 (t, 1H), 5,79 (s a, 1H), 7,15 - 7,36 (m, 4H), 7,61 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,10 (s a, 1H), 9,82 (s a, 1H)  
EM (IEN):  $[M+H]^+ = 543$

### **Ejemplo 24**

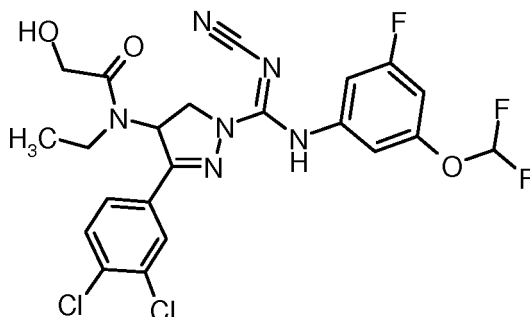
#### 15 **Rac-N-[1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamidoidil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



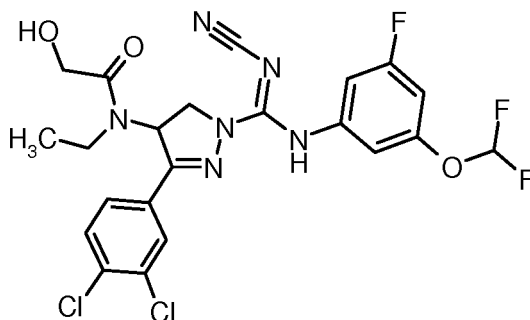
20 El Ejemplo 24 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 23 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,08 (s a, 3H), 3,41 (s a, 1H), 3,99 - 4,17 (m, 3H), 4,50 (t, 1H), 4,77 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,09 (s a, 1H), 7,13 (s, 0,25 H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (s, 0,5 H), 7,49 (s, 0,25 H), 7,66 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 9,94 (s a, 1H).  
CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 1,06$  min  
EM (IEN):  $[M+H]^+ = 543,2$

El Ejemplo 24 se separó en sus diastereoisómeros mediante HPLC quiral:

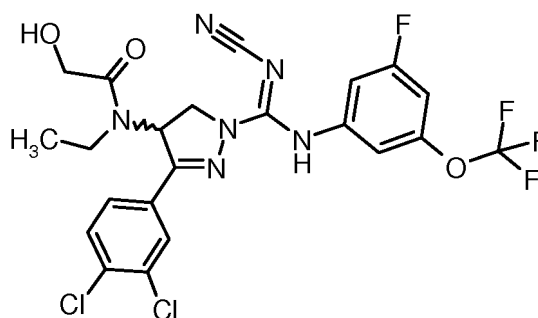
<b>Sistema:</b>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC Prep
<b>Columna:</b>	Chiralpak DI 5 $\mu$ m 250x30 mm N.º 018
<b>Disolvente:</b>	Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v)
<b>Caudal:</b>	40 ml/min
<b>Temperatura:</b>	TA
<b>Detección:</b>	UV 325 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>24,1</b>	8,1-9,7
<b>24,2</b>	6,5 - 7,7

**Ejemplo 24.1****N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**

- 5 Chiralpak DI 3  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v), 1,0 ml/min)  $T_r = 2,68$  min  
 $[\alpha]_D = +38,2^\circ$  (c: 1,0, DMSO)

**Ejemplo 24.2****N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**

- 10 Chiralpak DI 3  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v), 1,0 ml/min)  $T_r = 3,81$  min  
 $[\alpha]_D = -38,1^\circ$  (c: 1,0, DMSO)

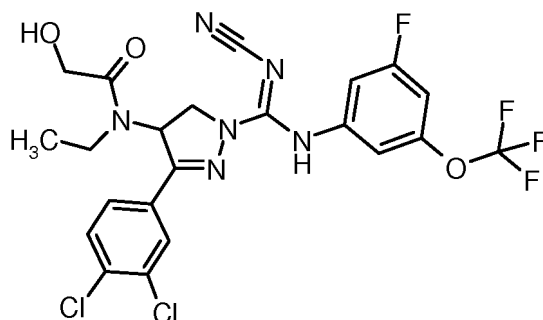
**Ejemplo 25****Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**

- 15 El Ejemplo 25 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 24 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,79 (s a, 1H), 0,99 (s a, 3H), 2,99 - 3,21 (m, 1H), 3,96 - 4,16 (m, 3H), 4,18 - 4,44 (m, 2H), 4,70 (t, 1H), 5,12 (s a, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,59 - 6,88 (m, 1H), 6,92 - 7,12 (m, 2H), 7,52 - 7,64 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,86 - 7,95 (m, 1H).

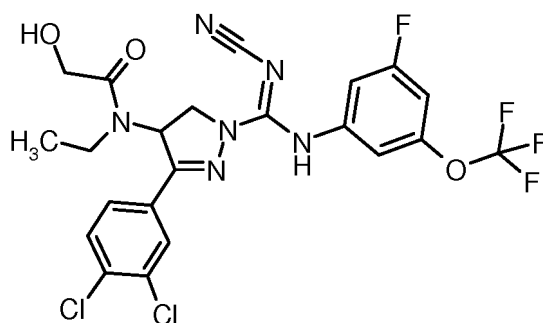
CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 1,14$  min  
 EM (IEN):  $[M+H]^+ = 561,3$

El Ejemplo 25 se separó en sus diastereoisómeros mediante HPLC quiral:

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC Prep
<i>Columna:</i>	Chiralpak IC 5 µm 250x30 mm N.º 009
<i>Disolvente:</i>	Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v)
<i>Caudal:</i>	40 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	UV 325 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>25,1</b>	11,4 - 13,4
<b>25,2</b>	20,9 - 23,6

**Ejemplo 25.1****N-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**

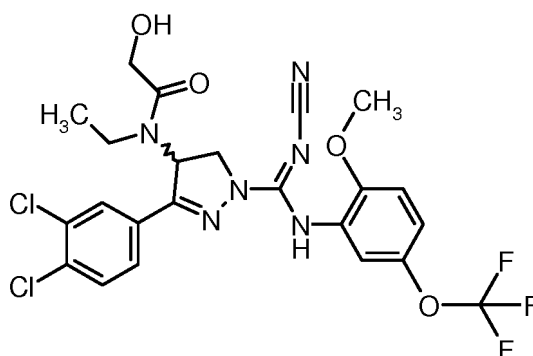
- 5 Chiralpak IC 3 µm 100x4,6 mm (Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v), 1 ml/min)  $T_r = 4,09$  min  
 $[\alpha]_D = -35,8^\circ$  (c: 1,0, DMSO)

**Ejemplo 25.2****N-[1-{N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**

- 10 Chiralpak IC 3 µm 100x4,6 mm (Hexano / Etanol / Dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v), 1 ml/min)  $T_r = 7,66$  min  
 $[\alpha]_D = +32,7^\circ$  (c: 1,0, DMSO)

**Ejemplo 26**

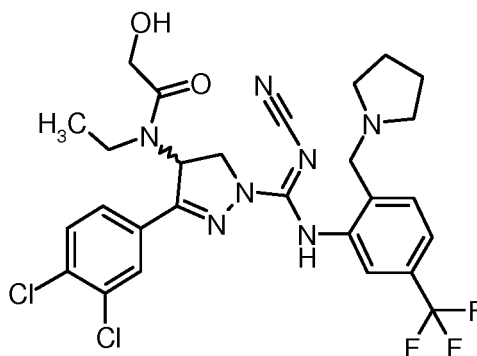
- 15 **Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



5 El Ejemplo 26 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 37 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,07 (m, 3H), 3,17 - 3,47 (m, 2H, solapamiento con la señal del agua), 3,85 (s, 3H), 3,94 - 4,16 (m, 3H), 4,38 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 5,79 (s a, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 9,61 (s a, 1H).  
EM (IEN):  $[M+H]^+$  = 573

### Ejemplo 27

#### Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida



10 El Ejemplo 27 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 25 en lugar del intermedio 12. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,09 (m, 3H), 1,68 (m, 4H), 3,16 - 3,55 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,95 - 4,26 (m, 3H), 4,52 (t, 1H), 5,83 (s a, 1H), 7,39 - 7,65 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,91 (d, 2H); 10,95 (s a, 1H); cuatro átomos de hidrógeno oscurecidos por las señales del disolvente o del agua.  
15 EM (IEN):  $[M+H]^+$  = 610

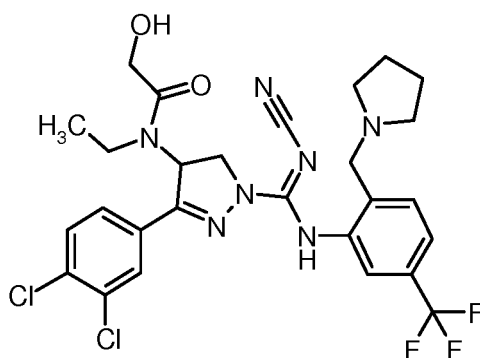
El Ejemplo 27 se separó en sus enantiómeros mediante SFC quiral:

<b>Sistema:</b>	Sepiatec: Prep SFC100,
<b>Columna:</b>	Chiralpak CI 5 $\mu$ m, 250 x 20 mm
<b>Disolvente:</b>	CO <sub>2</sub> / Etanol 63/37
<b>Caudal:</b>	80 ml/min
<b>Temperatura:</b>	40 °C
<b>Detección:</b>	UV 254 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>27,1</b>	3,10 - 3,85
<b>27,2</b>	4,25 - 5,20

### Ejemplo 27.1

#### N-[1-{N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1

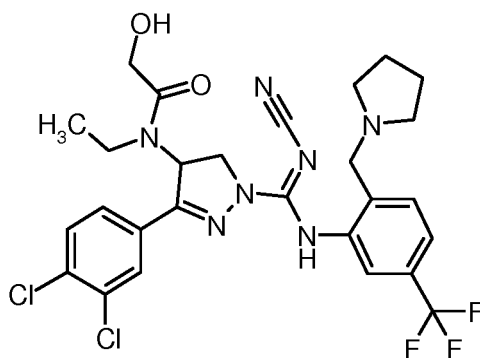




Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / Etanol 63:37, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 3,69 min

### **Ejemplo 27.2**

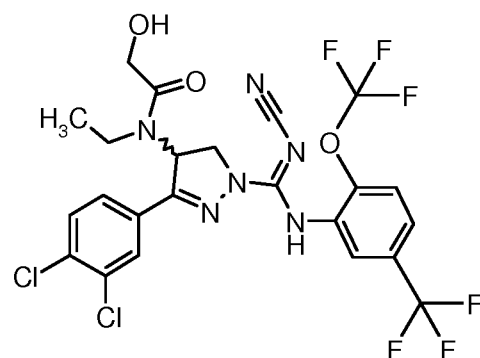
5 **N-[1-{N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**



Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / Etanol 63:37, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 5,62 min

### **Ejemplo 28**

10 **Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[2-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



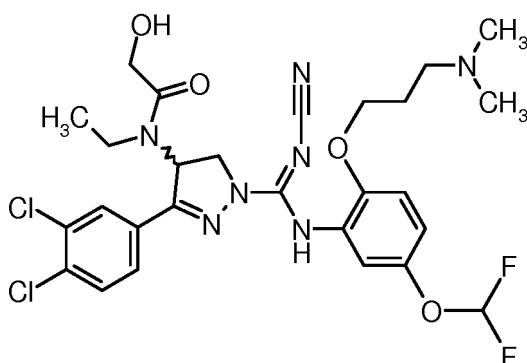
El Ejemplo 28 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 26 en lugar del intermedio 12.

CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> = 1,07

EM (IEN): [M+H]<sup>+</sup> = 610,7

15 **Ejemplo 29**

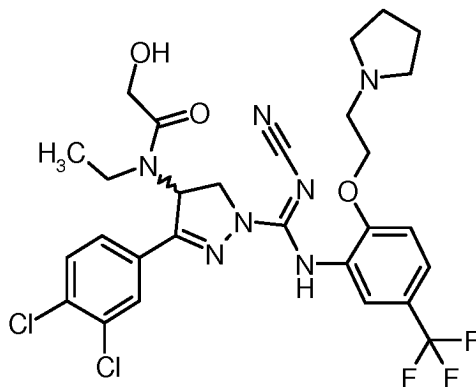
**Rac-N-[1-{N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



El Ejemplo 29 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 38 en lugar del intermedio 12.  
 CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 1,31$   
 EM (IEN):  $[M+H]^+ = 626$

#### 5 **Ejemplo 30**

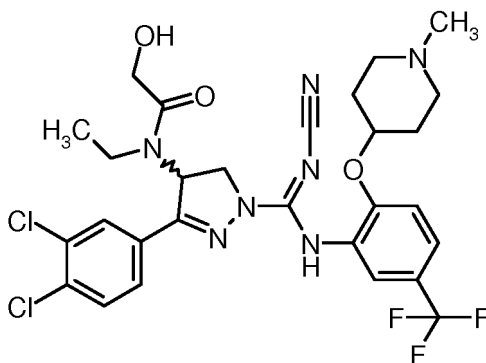
**Rac-N-[1-(N'-ciano-N-{2-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-5-(trifluorometil)fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



10 El Ejemplo 30 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 27 en lugar del intermedio 12.  
 CLEM (procedimiento):  $T_r = 1,34$   
 EM (IEN):  $[M+H]^+ = 640,3$

#### **Ejemplo 31**

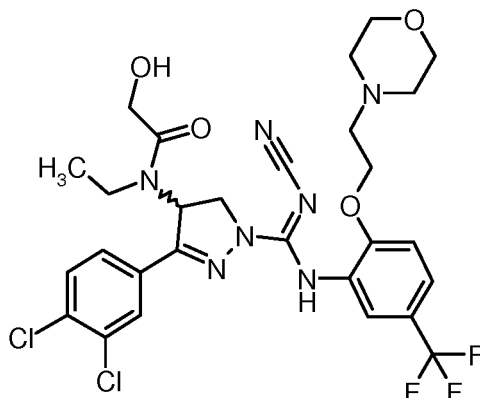
**Rac-N-[1-(N'-ciano-N-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



15 El Ejemplo 31 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 39 en lugar del intermedio 12.  
 CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 1,27$   
 EM (IEN):  $[M+H]^+ = 640,4$

#### **Ejemplo 32**

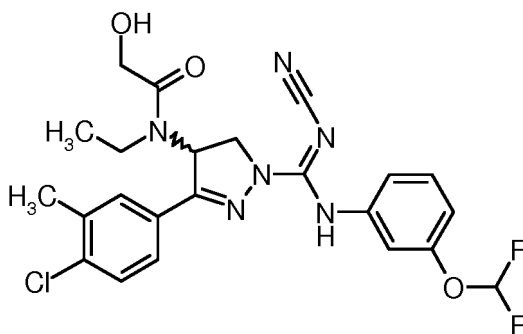
20 **Rac-N-[1-(N'-ciano-N-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-**

**4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**

El Ejemplo 32 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 28 en lugar del intermedio 12.

CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 1,25$

5 EM (IEN):  $[M+H]^+ = 656,3$

**Ejemplo 33****Rac-N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-carbamimidoil}-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**

10 El Ejemplo 33 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 13 en lugar del intermedio 12.

CLEM (procedimiento 7):  $T_r = 2,59$

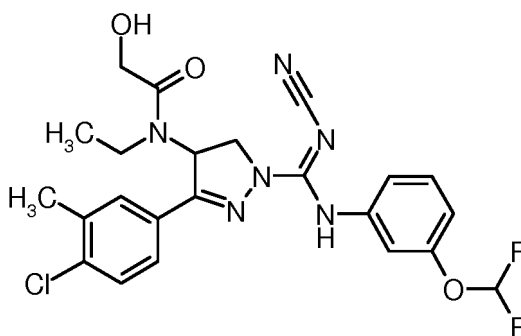
EM (IEN):  $[M+H]^+ = 505,0$

El Ejemplo 33 se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quiral:

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215
<i>Columna:</i>	Chiralpak DI 5 $\mu\text{m}$ 250x30 mm N.º: 018
<i>Disolvente:</i>	Hexano / Etanol 70:30 (v/v)
<i>Caudal:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Detección:</i>	UV 280 nm
<b>Ejemplo N.º</b>	Tr en min
<b>33,1</b>	7,2 - 9,0
<b>33,2</b>	10,9 - 12,9

**Ejemplo 33.1**

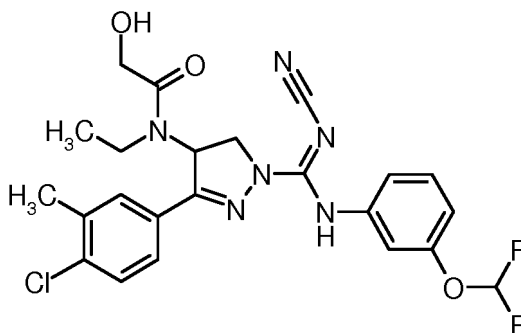
15 **N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1**



Chiralpak DI 3  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (Hexano / Etanol 70:30 (v/v), 1,0 ml/min)  $T_r = 4,00$  min  
 $[\alpha]_D = +97,7^\circ$  (c: 0,82, MeOH)

### Ejemplo 33.2

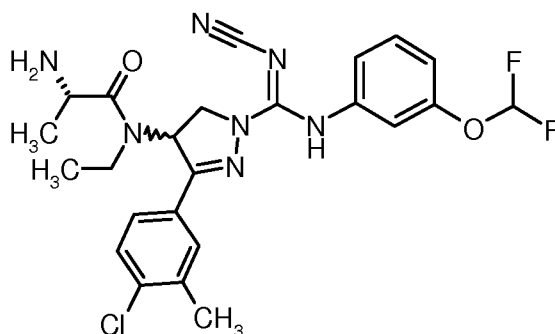
- 5 **N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2**



Chiralpak DI 3  $\mu\text{m}$  100x4,6 mm (Hexano / Etanol 70:30 (v/v), 1,0 ml/min)  $T_r = 6,22$  min  
 $[\alpha]_D = -96,8^\circ$  (c: 0,88, MeOH)

- 10 **Ejemplo 34**

**N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida (mezcla de diastereómeros 1:1)**



- 15 El Ejemplo 34 se preparó análogamente al ejemplo 3 partiendo de intermedio 13 en lugar del intermedio 12 y usando Fmoc-L-alanina en lugar de Fmoc-glicina para el acoplamiento de amida.  
 CLEM (procedimiento 2):  $T_r = 0,94$  y  $0,96$  (dos diastereómeros)  
 EM (IEN):  $[M+H]^+ = 518,1$

El Ejemplo 34 se separó en sus diastereoisómeros mediante SFC quiral:

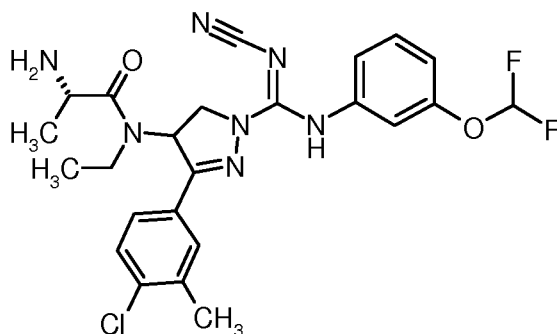
Sistema:	Sepiatec: Prep SFC100,
Columna:	Chiralpak IB 5 $\mu\text{m}$ 250x30 mm
Disolvente:	CO <sub>2</sub> / etanol+DEA al 0,4 % 8/2
Caudal:	100 ml/min
Temperatura:	40 °C
Detección:	UV 254 nm

(continuación)

Ejemplo N.º	Tr en min
34,1	2,0 - 2,5
34,2	4,0 - 5,0

**Ejemplo 34.1**

**N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida Isómero 1**

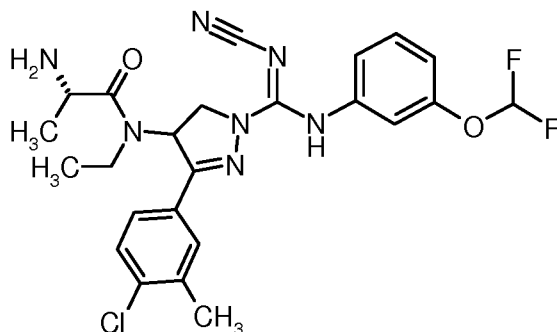


5

Chiralpak IB 5 µm 100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / Etanol+DEA al 0,2 %, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 2,33 min

**Ejemplo 34.2**

**N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida Isómero 2**

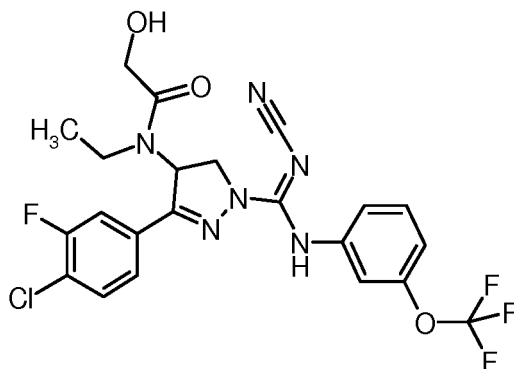


10

Chiralpak IB 5 µm 100x4,6 mm (CO<sub>2</sub> / Etanol+DEA al 0,2 %, 4,0 ml/min) T<sub>r</sub> = 3,24 min

**Ejemplo 35**

**Rac-N-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-carbamimidoil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida**



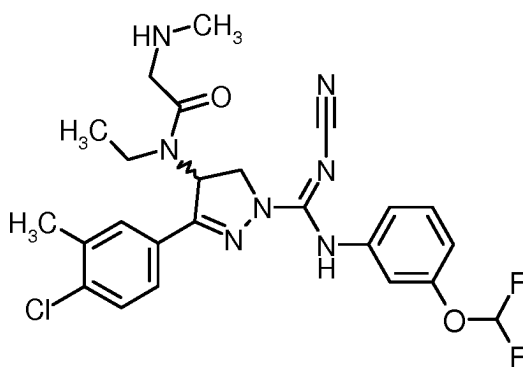
15

El Ejemplo 35 se preparó análogamente al ejemplo 4 partiendo del intermedio 29 en lugar del intermedio 12.  
 CLEM (procedimiento 2): T<sub>r</sub> = 1,18  
 EM (IEN): [M+H]<sup>+</sup> = 526,8

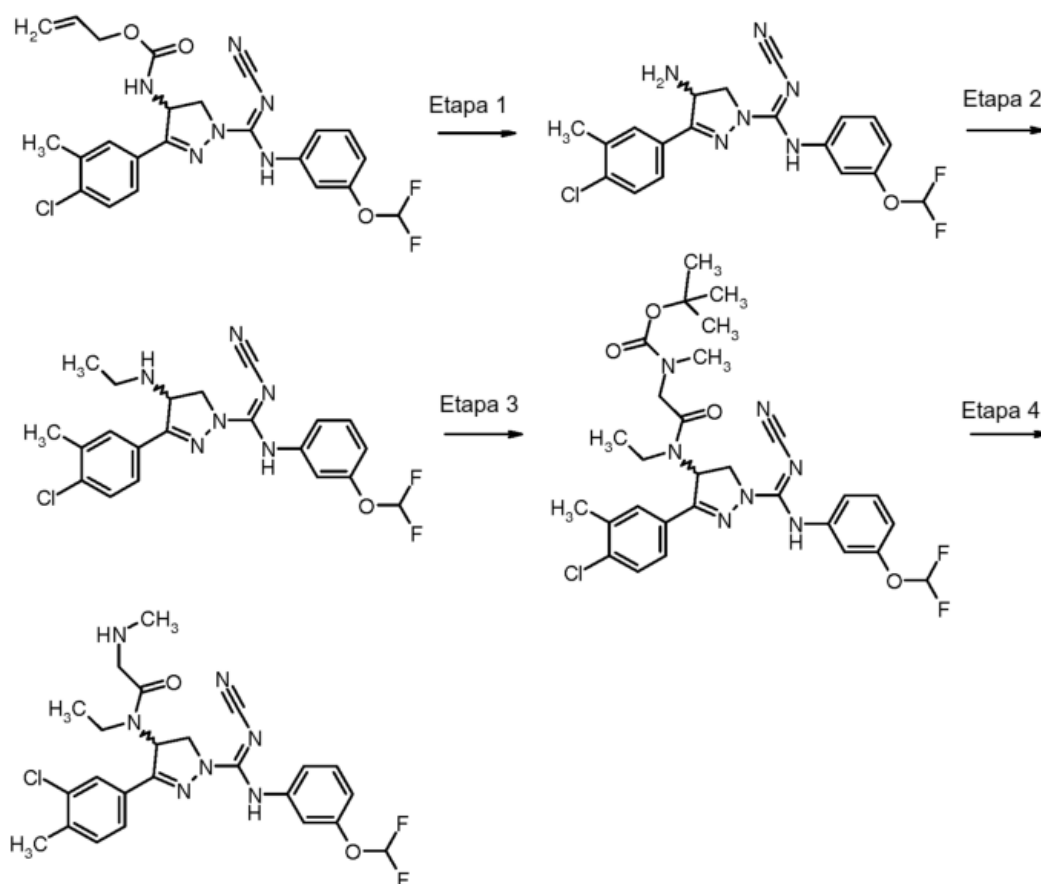
Además, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden convertir en cualquier sal como se describe en el presente documento, por cualquier procedimiento que sea conocido por el experto en la técnica. De forma similar, cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede convertir en el compuesto libre, por cualquier procedimiento que sea conocido por el experto en la técnica.

### 5 Ejemplo 36

#### *rac-N-[3-(4-Cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-N<sup>2</sup>-metilglicinamida*



El Ejemplo 36 se preparó partiendo de intermedio 13 de acuerdo con el siguiente esquema:



10

#### Etapa 1:

La etapa 1 se realizó análogamente a la etapa 1 descrita, por ejemplo 3, partiendo de intermedio 13 para producir *rac*-4-amino-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidamida.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm]= 2,43 (s, 3H), 4,37 (dd, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,87 (dd, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,29-7,56 (m, 3H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,17 (s a, 1H).

CLEM (procedimiento 3):  $T_r = 1,63$  min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 419,1$

#### Etapa 2:

5 La etapa 1 se realizó análogamente a la etapa 2 descrita, por ejemplo 3, para obtener *rac*-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-(etilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1,11 (t, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,61-2,71 (m, 2H), 4,32 (dd, 1H), 4,54 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 6,56 (t, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,21-7,43 (m, 4H), 7,67 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,12 (s a, 1H).  
CLEM (procedimiento 3):  $T_r = 1,79$  min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 445,1$

#### 10 Etapa 3:

A una solución de N-(*terc*-butoxicarbonil)-N-metilglicina en DMF (3,0 ml) se añadieron hexafluorofosfato de 1-[Bis-(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido (HATU), 255 mg (671  $\mu$ mol) y 4-metilmorfolina (148  $\mu$ l). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente se añadió *rac*-3-(4-cloro-3-metilfenil)-N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-4-(etilamino)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboximidamida (150 mg, 366  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se purificó por HPLC preparativa (Waters XBrigde C18 5  $\mu$ m 100x30 mm, solución acuosa de amoniaco al 0,2 %, acetonitrilo) para dar *rac*-(2-((4*S*)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamididoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}(etil)amino)-2-oxoetil)metilcarbamato de *terc*-butilo, 120 mg (56%) en forma de un sólido de color blanco.  
UPLC-EM (procedimiento 2):  $T_r = 1,43$  min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 618,4$

#### Etapa 4:

25 A una solución de (2-((4*S*)-3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluoro-metoxi)fenil]carbamididoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}(etil)amino)-2-oxoetil)metil-carbamato de *terc*-butilo, 120 mg (194  $\mu$ mol) en 1,2-dicloroetano (6 ml) se añadió bromuro de cinc, 87 mg (389  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se agitó 3 h a 60 °C y después se diluyó con un tampón acuoso de pH 10 y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters XBrigde C18 5  $\mu$ m 100x30 mm, solución acuosa de amoniaco al 0,2 %, acetonitrilo) para dar *rac*-N-[3-(4-Cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamididoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-N2-metilglicinamida, 40 mg (41 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,756 (0,47), 0,775 (0,84), 0,793 (0,52), 1,052 (2,76), 1,329 (0,54), 2,128 (0,59), 2,168 (6,94), 2,323 (1,06), 2,327 (1,46), 2,331 (1,53), 2,347 (16,00), 2,361 (7,49), 2,363 (6,97), 2,523 (7,80), 2,539 (2,63), 2,665 (0,71), 2,669 (0,93), 2,674 (0,65), 3,219 (1,68), 3,260 (3,74), 3,362 (2,99), 3,464 (0,71), 3,502 (0,55), 4,082 (0,84), 4,094 (1,02), 4,113 (1,15), 4,125 (1,20), 4,431 (1,08), 4,460 (2,18), 4,490 (1,01), 6,980 (1,85), 6,987 (2,32), 7,001 (2,22), 7,008 (2,55), 7,056 (2,89), 7,205 (3,28), 7,210 (4,64), 7,216 (2,92), 7,241 (6,99), 7,250 (2,58), 7,265 (2,80), 7,267 (2,92), 7,392 (2,95), 7,412 (4,90), 7,426 (3,50), 7,433 (2,89), 7,452 (0,89), 7,497 (2,27), 7,518 (3,70), 7,560 (0,79), 7,578 (2,39), 7,580 (2,59), 7,583 (2,56), 7,599 (1,46), 7,604 (1,50), 7,774 (3,16), 7,776 (3,36), 7,780 (3,00), 7,923 (0,93), 7,925 (0,95).  
UPLC-EM (procedimiento 2):  $T_r = 1,20$  min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 518,3$

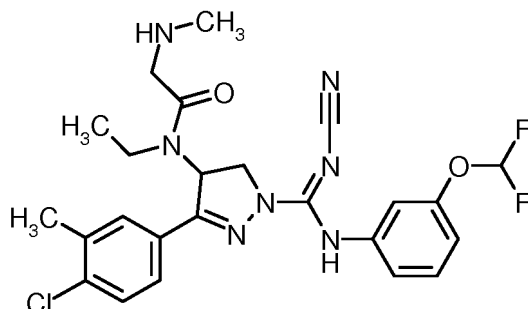
El Ejemplo 36 se separó en sus isómeros mediante HPLC quiral preparativa:

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2 x Bomba Prep., DLA, MWD, FC preparativa,
<i>Columna:</i>	Chiralpak IE 5 $\mu$ m, 250 x 20 mm
<i>Disolvente:</i>	acetonitrilo/ etanol 90:10 + dietilamina al 0,1 %
<i>Caudal:</i>	15 ml/min
<i>Temperatura:</i>	temperatura ambiente
<i>Detección:</i>	UV 254 nm
<i>solución</i>	36 mg/ 1,5 ml de diclorometano/ metanol 1:1
<i>inyección</i>	8 x 0,2 ml
<b>Ejemplo N.º</b>	$T_r$ en min
<b>36,1</b>	8,0-9,2
<b>36,2</b>	10,4 - 12,5

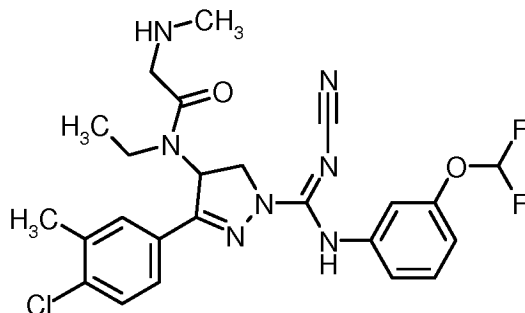
40 Procedimiento de HPLC quiral analítica: Instrumento: Agilent 1260/ Agilent 1290; columna: Chiralpak IE 3  $\mu$ m 100x4,6 mm; eluyente: acetonitrilo/ etanol 90:10 + dietilamina al 0,1 %; caudal 1,0 ml/min; temperatura: 25 °C; solución: 1,0 mg/ml de etanol/metanol 1:1; inyección: 5  $\mu$ l; detección: DAD 254 nm.

#### Ejemplo 36.1

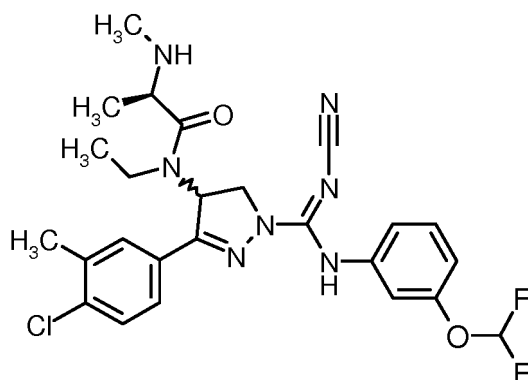
**N-[3-(4-Cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamididoil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-**

**etil-N2-metilglicinamida Isómero 2**

HPLC quiral analítica:  $T_r = 2,72$  min  
 $[\alpha]_D^{20} = +61,6^\circ$  (c: 0,33 DMSO)

5 **Ejemplo 36.2****N-[3-(4-Cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-N2-metilglicinamida Isómero 1**

10 HPLC quiral analítica:  $T_r = 3,55$  min  
 $[\alpha]_D^{20} = -64,0^\circ$  (c: 0,37, DMSO)

**Ejemplo 37****N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-N2-metil-D-alaninamida**

15 El Ejemplo 37 se preparó análogamente al ejemplo 3 partiendo de intermedio 13 en lugar del intermedio 12 y usando N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-D-alanina en lugar de N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicina para el acoplamiento de amida.

20 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  [ppm]: 0,754 (0,43), 0,772 (0,83), 0,790 (0,54), 0,811 (0,41), 0,863 (0,45), 0,970 (1,08), 1,014 (5,72), 1,020 (3,18), 1,030 (5,97), 1,036 (2,95), 1,110 (4,87), 1,128 (1,62), 1,147 (1,15), 1,160 (1,19), 1,176 (1,01), 1,197 (0,47), 1,235 (1,10), 1,278 (0,43), 1,292 (0,52), 1,295 (0,52), 1,775 (0,47), 1,808 (0,47), 1,907 (0,70), 1,919 (0,79), 1,951 (0,74), 2,045 (0,41), 2,131 (11,88), 2,140 (3,90), 2,145 (1,42), 2,162 (2,77), 2,264 (0,56),

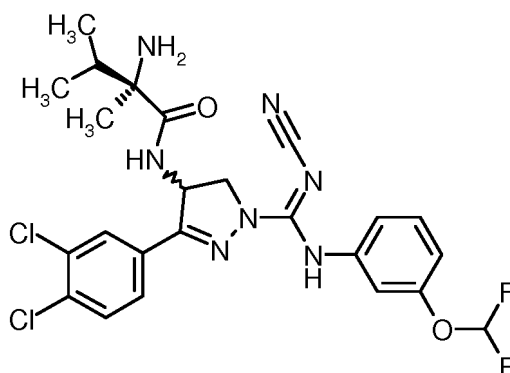


2,322 (2,95), 2,336 (16,00), 2,355 (3,81), 2,358 (3,99), 2,417 (0,52), 2,523 (4,33), 2,660 (0,50), 2,664 (0,99), 2,669 (1,44), 2,674 (1,06), 2,679 (0,61), 2,693 (0,45), 2,938 (1,08), 2,956 (1,10), 3,090 (1,31), 3,103 (1,22), 3,204 (0,52), 3,386 (0,99), 3,405 (1,60), 3,422 (1,78), 3,437 (1,60), 3,453 (1,24), 3,474 (0,59), 3,975 (0,47), 4,163 (0,41), 4,471 (0,95), 4,501 (1,60), 4,529 (0,72), 5,371 (0,77), 5,435 (0,77), 6,991 (1,71), 6,998 (2,37), 7,012 (2,25), 7,019 (2,61), 7,053 (4,21), 7,214 (3,49), 7,220 (6,35), 7,226 (3,90), 7,238 (8,65), 7,254 (2,79), 7,255 (3,27), 7,261 (2,43), 7,274 (3,43), 7,279 (3,70), 7,281 (3,15), 7,300 (1,13), 7,303 (1,10), 7,319 (0,79), 7,322 (0,74), 7,355 (0,61), 7,370 (0,86), 7,389 (0,47), 7,400 (3,47), 7,420 (6,11), 7,423 (7,35), 7,441 (2,70), 7,493 (2,93), 7,514 (4,15), 7,551 (0,41), 7,572 (0,56), 7,581 (1,44), 7,587 (1,55), 7,602 (1,04), 7,608 (1,10), 7,623 (1,22), 7,644 (0,88), 7,696 (0,99), 7,716 (1,98), 7,718 (2,05), 7,723 (1,76), 7,756 (1,87), 7,762 (1,78), 7,843 (1,15), 7,860 (1,15), 7,891 (0,61), 7,893 (0,59).

10 UPLC-EM (procedimiento 2):  $T_r = 1,20$  min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 518,3$

### Ejemplo 38

#### N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-3-metil-D-isovalinamida



15 El Ejemplo 38 se preparó análogamente al ejemplo 3, omitiendo la etapa 2 y usando N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-3-metil-D-isovalina en lugar de N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicina para dar N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-3-metil-D-isovalinamida en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  [ppm]: 0,564 (6,16), 0,581 (6,49), 0,600 (5,47), 0,617 (5,57), 0,718 (6,76), 0,727 (6,51), 0,735 (7,61), 0,744 (6,04), 1,021 (16,00), 1,025 (13,30), 1,109 (2,48), 1,251 (0,56), 1,852 (0,51), 1,870 (1,30), 1,887 (1,99), 1,905 (1,88), 1,923 (1,13), 1,940 (0,42), 2,073 (1,02), 2,523 (2,19), 2,532 (0,97), 2,537 (0,78), 4,016 (1,00), 4,030 (1,07), 4,044 (1,23), 4,054 (1,25), 4,058 (1,40), 4,066 (0,99), 4,082 (0,98), 4,095 (0,95), 4,429 (0,93), 4,436 (1,10), 4,457 (2,15), 4,464 (2,53), 4,486 (0,93), 4,493 (1,05), 5,741 (0,85), 5,754 (1,01), 5,763 (1,07), 5,769 (1,27), 5,777 (1,17), 5,783 (1,06), 5,792 (0,92), 5,805 (0,73), 6,998 (1,90), 7,000 (1,97), 7,003 (1,98), 7,005 (2,05), 7,019 (2,22), 7,025 (2,26), 7,061 (3,00), 7,202 (1,94), 7,208 (4,12), 7,213 (3,97), 7,219 (1,68), 7,246 (6,08), 7,255 (1,67), 7,261 (2,25), 7,275 (1,89), 7,280 (2,78), 7,407 (3,32), 7,427 (6,05), 7,448 (2,37), 7,733 (3,16), 7,736 (3,51), 7,754 (3,93), 7,758 (4,69), 7,846 (2,32), 7,851 (2,26), 7,868 (1,72), 7,872 (1,87), 7,876 (2,09), 7,881 (1,84), 7,897 (1,36), 7,902 (1,38), 8,142 (3,27), 8,147 (3,19), 8,154 (2,89), 8,159 (2,69).

30 CL-EM (procedimiento 9):  $T_r = 1,05$  min  
EM (IEN):  $[M + H]^+ = 552,0$

El Ejemplo 38 se separó en sus isómeros mediante SFC quiral:

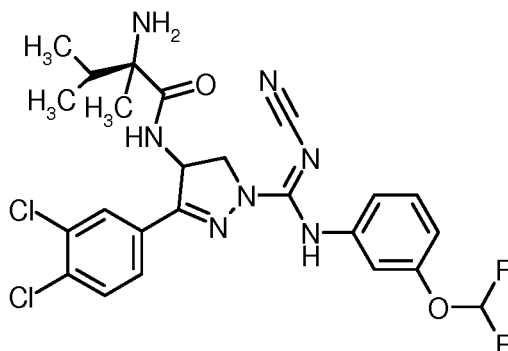
Sistema:	Sepiatec: Prep SFC100,
Columna:	Chiralpak DI 5 $\mu$ m 250x30 mm
Disolvente:	dióxido de carbono / 2-propanol + dietilamina al 0,2 % 70/30
Caudal:	100 ml/min
Temperatura:	
Detección:	UV 254 nm
Presión	150 bar
solución	240 mg/ 4 ml de metanol / DMSO 3:1
inyección	8 X 0,5 ml
Ejemplo N.º	$T_r$ en min
38,1	6,5-9,0
38,2	14,0-18,0

Procedimiento de HPLC quiral analítica: Instrumento: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; columna: Chiralpak IC 5  $\mu$ m 100x4,6 mm; eluyente: dióxido de carbono / 2-propanol + dietilamina al 0,2 % 70:30; caudal 4,0 ml/min;

temperatura: 37,5 °C; solución: 1,0 mg/ml de etanol/metanol 1:1; inyección: 10 µl; detección: DAD 254 nm.

**Ejemplo 38.1**

**N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoyl}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-3-metil-D-isovalinamida Isómero 2**



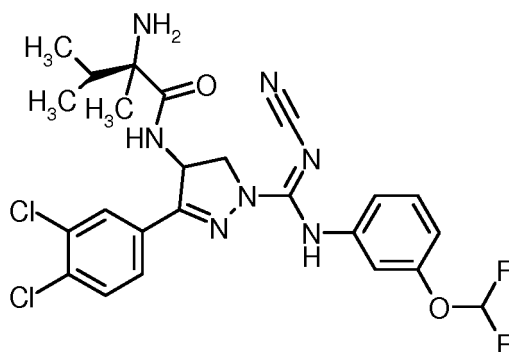
5

HPLC quiral analítica:  $T_r = 3,78$  min  
 $[\alpha]_D^{20} = +34,0^\circ$  (c: 0,22, DMSO)

**Ejemplo 38.2**

**N-[1-{N'-Ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoyl}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-3-metil-D-isovalinamida Isómero 1**

10

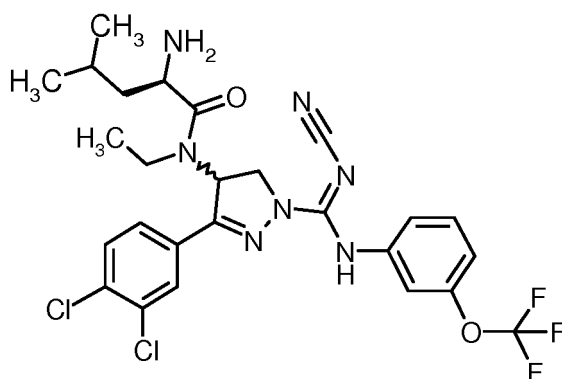


HPLC quiral analítica:  $T_r = 7,41$  min  
 $[\alpha]_D^{20} = +16,6^\circ$  (c: 0,28, DMSO)

**Ejemplo 39**

**N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoyl}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-leucinamida**

15



El Ejemplo 38 se preparó análogamente al ejemplo 3, partiendo de intermedio 16 usando N-[(9H-fluoren-9-

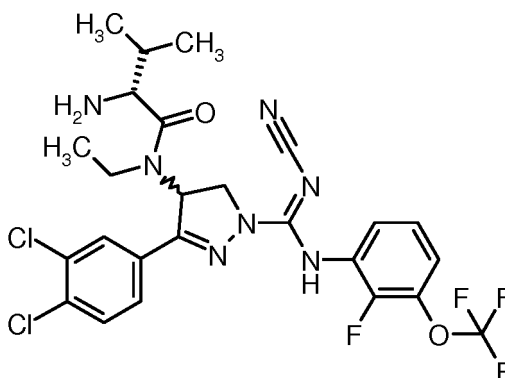
ilmetoxi)carbonil]-D-leucina en lugar de N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicina para dar N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-leucinamida.

UPLC-EM (procedimiento 2):  $T_r = 1,41$  min

EM (IEN):  $[M + H]^+ = 598,3$

#### 5 Ejemplo 40

#### N-[1-{N'-Ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-valinamida



El Ejemplo 40 se preparó análogamente al ejemplo 3, partiendo de intermedio 15 y usando N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-D-valina en lugar de N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicina para dar N-[1-{N'-Ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-valinamida.

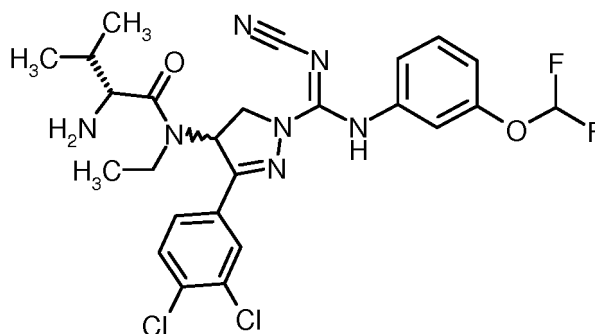
RMN  $^1H$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  [ppm]: 0,658 (0,58), 0,675 (0,57), 0,895 (5,94), 0,912 (6,12), 0,952 (0,73), 0,974 (5,65), 0,991 (5,61), 1,193 (1,44), 1,212 (2,63), 1,229 (1,45), 1,261 (1,37), 1,825 (0,69), 1,842 (1,06), 1,859 (0,99), 1,875 (0,61), 2,015 (16,00), 3,259 (2,00), 3,275 (2,07), 3,299 (0,61), 3,319 (0,50), 3,328 (0,40), 4,531 (0,41), 4,615 (0,53), 7,192 (0,90), 7,207 (3,10), 7,216 (0,88), 7,223 (1,52), 7,226 (1,52), 7,247 (0,49), 7,502 (2,22), 7,523 (3,68), 7,577 (1,52), 7,582 (1,55), 7,597 (0,90), 7,603 (0,96), 7,813 (2,55), 7,818 (2,48), 7,920 (0,74), 7,925 (0,61), 7,938 (0,80), 7,943 (0,86), 7,945 (0,87), 7,954 (0,46), 7,962 (0,43).

UPLC-EM (procedimiento 2):  $T_r = 1,06$

EM (IEN):  $[M + H]^+ = 602,3$

#### 20 Ejemplo 41

#### N-[1-{N'-Ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-valinamida



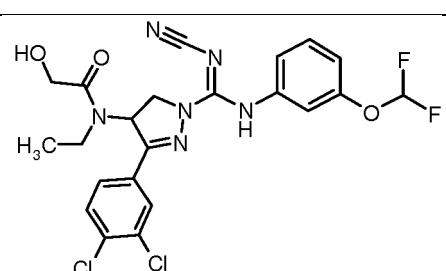
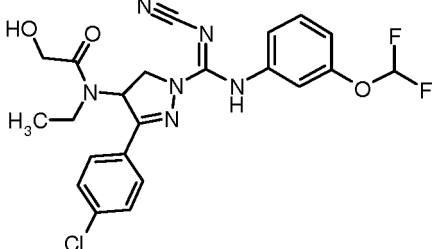
El Ejemplo 41 se preparó análogamente al ejemplo 3 usando N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]-D-valina en lugar de N-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)carbonil]glicina para dar N-[1-{N'-Ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamimidoil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-valinamida.

RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO-d $_6$ )  $\delta$  [ppm]: 0,466 (3,32), 0,528 (0,67), 0,545 (0,58), 0,629 (0,44), 0,682 (4,75), 0,699 (4,81), 0,770 (0,70), 0,793 (0,64), 0,811 (0,52), 0,868 (1,08), 0,886 (2,10), 0,903 (1,52), 0,920 (3,18), 0,932 (13,29), 0,940 (15,80), 0,949 (14,43), 0,958 (14,05), 1,036 (0,99), 1,054 (1,54), 1,071 (3,91), 1,088 (7,72), 1,109 (4,93), 1,126 (1,17), 1,140 (0,96), 1,157 (0,79), 1,210 (2,30), 1,229 (4,23), 1,246 (2,91), 1,754 (0,85), 2,034 (1,17), 2,051 (1,81), 2,066 (1,75), 2,071 (2,56), 2,084 (1,25), 2,101 (0,55), 2,322 (1,19), 2,327 (1,72), 2,332 (1,22), 2,336 (0,61), 2,523 (5,60), 2,665 (1,17), 2,669 (1,72), 2,674 (1,14), 2,679 (0,58), 3,355 (1,14), 3,373 (1,31), 3,395 (1,11), 3,412 (0,79), 3,727 (0,96), 3,745 (1,14), 3,769 (0,99), 3,787 (0,73), 4,100 (2,74), 4,114 (3,35), 4,137 (3,96), 4,152 (2,94), 4,166

- (2,68), 4,181 (2,71), 4,239 (1,84), 4,268 (2,21), 4,301 (1,31), 4,469 (2,68), 4,498 (4,49), 4,528 (2,42), 4,571 (1,95), 4,600 (3,44), 4,629 (1,98), 6,991 (0,55), 7,019 (2,56), 7,026 (2,80), 7,034 (3,03), 7,041 (5,74), 7,046 (3,85), 7,055 (3,38), 7,060 (8,66), 7,063 (9,59), 7,149 (0,41), 7,177 (0,50), 7,189 (3,35), 7,195 (6,18), 7,201 (3,67), 7,228 (4,26), 7,233 (6,91), 7,238 (5,07), 7,245 (15,07), 7,248 (16,00), 7,257 (1,63), 7,265 (3,64), 7,271 (6,35), 7,276 (3,44), 7,290 (3,67), 7,296 (3,50), 7,415 (5,01), 7,425 (5,80), 7,430 (6,38), 7,432 (7,87), 7,436 (8,54), 7,446 (8,28), 7,456 (3,93), 7,466 (3,64), 7,473 (0,79), 7,581 (0,44), 7,586 (0,52), 7,602 (0,70), 7,607 (0,64), 7,700 (3,61), 7,706 (2,65), 7,712 (3,82), 7,717 (4,08), 7,721 (6,99), 7,726 (6,59), 7,733 (5,62), 7,738 (6,12), 7,747 (11,77), 7,769 (4,43), 7,784 (0,70), 7,798 (9,62), 7,819 (5,89), 7,990 (4,26), 8,021 (6,82), 8,026 (6,64), 8,064 (0,70), 8,127 (7,46), 8,132 (7,69), 8,168 (4,23), 8,254 (1,60), 8,259 (1,84), 8,278 (0,85), 9,832 (3,32), 9,951 (4,02), 10,040 (1,02).
- 5 CL-EM (procedimiento 5):  $T_r = 1,02$  y  $1,04$  min (2 diastereómeros)
- 10 EM (IEN):  $[M + H]^+ = 566,1$

#### Ejemplo de comparación

Para mostrar la superioridad de los compuestos de la invención sobre aquellos del estado de la técnica más cercana que se han desvelado en el documento WO 2006/072350, se ha realizado el siguiente ejemplo de comparación:

Ejemplo N.º	Estructura	CI <sub>50</sub> [mol/l] (Ensayo SPA)
4.1 de la presente invención		2,82 E-8
WO 2006/072350 Ejemplo 67, isómero más activo		5,48 E-7

#### 15 Purificación, cristalización y determinación de la estructura cristalina de SMYD2 humana en complejo con SAM y Ejemplo 4.1

##### Purificación de SMYD2 humana

20 SMYD2 recombinante humana (Uniprot Q9NRG4; aminoácidos 2 - 433) se expresó en células de insectos (Sf9) que contenían una etiqueta 6xHis escindible con TEV en el extremo N. Los aglomerados celulares se resuspendieron en tampón de lisis (Tris 40 mM, pH 8; NaCl 500 mM; IGEPAL al 0,1 %; imidazol 5 mM; DTT 1 mM) suplementado con comprimidos inhibidores de la proteasa exentos de EDTA completos, y 50 U/ ml de benzonasa. El lisado de células se cargó sobre una columna Ni-NTA, eluyendo con imidazol y se concentró usando una unidad de ultracentrifugación provista de filtro. Posteriormente, la SMYD2 se filtró con gel en una columna Superdex S200 equilibrada en Tris 20 mM (pH 8), NaCl 100 mM, glicerol al 5 %, DTT 1 mM. La etiqueta 6xHis se escindió con proteasa TEV en solución durante una noche a 6 °C. La SMYD2 no escindida y la proteasa TEV se separaron del producto escindido aplicando una segunda etapa de afinidad Ni-NTA. La proteína SMYD2 escindida se purificó adicionalmente mediante una segunda etapa de filtración en gel usando una Superdex 200 equilibrada en Tris 20 mM (pH 8), NaCl 150 mM, glicerol al 5 %, TCEP 1 mM. La proteína se concentró a 15,5 mg/ml (313 µM) (UV-Vis) usando una unidad de ultracentrifugación provista de filtró y congelamiento de choque en nitrógeno líquido.

##### 30 Cristalización de SMYD2 humana

35 Para la cristalización, el cofactor S-adenosil metionina (SAM) se añadió a una concentración final de 3,8 mM de la siguiente forma: 1,2 µl de una solución madre de SAM (100 mM en DMSO) se añadieron a 30 µl de una solución de SMYD2 concentrada y se incubaron durante 2 horas a 4 °C. Los cristales crecieron durante 3 días a 20 °C usando el procedimiento de la gota colgante. Las gotas se fabricaron a partir de 1 µl de la solución de SMYD2:SAM y una solución de depósito de 0,8 µl (20-24% (p/v) de PEG 3350, HEPES 100 mM pH 7,0). 30 min después de la colocación de la gota, se añadieron 0,2 µl de la solución de siembra. La solución de siembra se preparó a partir de cristales de SMYD2:SAM (obtenidos con las mismas condiciones de depósito en un experimento anterior) que se trituraron manualmente (usando Seed Beads, Hampton Research), diluidos en la solución de depósito, sometidas a

congelamiento de choque y almacenadas a -80 °C.

### **Formación del complejo de SMYD2 humana: SAM y Ejemplo 4.1 en el cristal**

5 Para la formación del complejo, se transfirió un cristal a una nueva gota de 1,5 µl de solución de depósito. Una solución madre del Ejemplo 4.1 (100 mM en DMSO) se diluyó 10 veces con solución de depósito. Durante el curso de 2 horas, se añadieron 1,5 µl de esta solución madre diluida en tres etapas de 0,5 µl a la gota que contenía el cristal de SMYD2: SAM, dando como resultado una concentración final de 5 mM del Ejemplo 4.1 en la gota de humedecimiento. El cristal se humedeció en esta gota durante 4 días a 20 °C.

### **Recopilación y procesamiento de datos**

10 El cristal humedecido se sumergió un corto tiempo en criotampón (HEPES 0,1 M pH 7,0, 22% de PEG 3350, 20% de glicerol y Ejemplo 4.1 2 mM) y se sometió a congelamiento de choque en nitrógeno líquido. Se recogió un conjunto de datos de difracción para el haz 14.1 en Helmholtz-Zentrum Berlin a 100 K usando una longitud de onda de 0,91841 Å y un detector PILATUS. Las imágenes de difracción se procesaron con el programa XDS. El cristal mostró difracción hasta una resolución de 2,0 Å y pertenecía al grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> con dimensiones de la celda unidad de a=52,3 Å y b= 69,6 Å, c= 131,1 Å con una molécula por unidad asimétrica.

### **Determinación y refinado de la estructura**

15 La forma del cristal descrita aquí se resolvió por primera vez para un cristal SMYD2: SAM en ausencia de inhibidor, usando el procedimiento de Sustitución molecular con el programa PHASER de la suite informática CCP4 y usando 3TG5 (código de entrada PDB) como modelo de búsqueda. El conjunto de datos de SMYD2: SAM: Ejemplo 4.1 se resolvió a continuación mediante refinamiento del cuerpo rígido utilizando la estructura de SMYD2: SAM como modelo inicial y el programa REFMAC como parte de la suite informática CCP4. Se generó un modelo 3D para el Ejemplo 4.1 usando el programa Discovery Studio y los archivos de parámetros para refinamiento cristalográfico y construcción del modelo se generaron con el programa informático PRODRG. El Ejemplo 4.1 se construyó manualmente en mapas de densidad de electrones usando el programa COOT, seguido de varios ciclos de refinamiento (usando el programa REFMAC) y reconstrucción en COOT. La estructura final del co-complejo muestra un valor para R(trabajo) del 23,0% y R(libre) del 27,3 %. Las estadísticas de la recopilación y refinamiento de datos se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Estadísticas de recopilación y refinamiento de datos para la SMYD2 humana en complejo con SAM y Ejemplo 4.1.

<b>SMYD2: SAM: Ejemplo 4.1</b>	
<b>Recopilación de datos:</b>	
Fuente	BL 14.1 (Helmholtz-Zentrum Berlin)
Longitud de onda [Å]	0,9841
Grupo espacial (n.º)	P2(1)2(1)2(1) (19)
Parámetros de la celda unidad, a, b, c [Å]	52,3, 69,6, 131,1
Límite de resolución [Å]	48,61-1,99 (2,11-1,99)
N.º de reflexiones	221439
N.º de unicidades	33656
Multiplicidad	6,58
I/señal	14,39 (2,41)
R <sub>meas</sub> [%]	10,1 (81,5)
Completitud [%]	99,9 (99,5)
B(Wilson) [Å <sup>2</sup> ]	35,09
Mosaicidad [grados]	0,129
<b>Refinamiento</b>	
Límite de resolución [Å]	1,99, 47,72 (1,99-2,04)
Completitud [%]	99,9 (99,0)
N.º de reflexiones	31972
R (trabajo) / R (libre) [%]	23,0/27,3 (33,2/ 38,1)
<b>Refinamiento</b>	
Valor B medio [Å <sup>2</sup> ]	55,5
Longitud de enlace RMSD [Å]	0,017
Ángulos de enlace RMSD [grados]	2,03

Los valores entre paréntesis se refieren a la envoltura de mayor resolución.

### **Configuración absoluta del Ejemplo 4.1 en la SMYD2 humana**

30 El complejo de la SMYD2 humana, SAM y Ejemplo 4.1 (Figura X3) cristaliza con una molécula en la unidad asimétrica. La estereoquímica del Ejemplo 4.1 se define sin ambigüedad por el conocimiento de la estereoquímica de la proteína SMYD2 humana. Ejemplo 4.1 muestra sin ambigüedad rastros de la configuración S para el átomo de carbono C1. (Figura X3). (Wang L1, Li L, Zhang H, Luo X, Dai J, Zhou S, Gu J, Zhu J, Atadja P, Lu C, Li E, Zhao K. Structure of

human SMYD2 protein reveals the basis of p53 tumor suppressor metilation.)

References for the crystallographic software tools CCP4: M. D. Winn y col. Acta. Cryst. D67, 235-242 (2011)

"Overview of the CCP4 suite and current developments" Phaser: J. Appl. Cryst. (2007). 40, 658-674. Phaser crystallographic software. McCoy, A.J., Grosse-Kunstleve, R.W., Adams, P.D., Winn, M.D., Storoni, L.C., & Read, R.J.

Refmac: "Refinement of Macromolecular Structures by the Maximum-Likelihood method" G.N. Murshudov, A.A.Vagin y E.J.Dodson, (1997) en Acta Cryst. D53, 240-255.

ProDrg: A. W. Schüttelkopf y D. M. F. van Aalten (2004). "PRODRG: a tool for high-throughput crystallography of protein-ligand complexes", Acta Crystallogr D60, 1355-1363.

COOT: Paul Emsley, Bernhard Lohkamp, William G. Scott, Kevin Cowtan, "Features and Development of Coot", (2010) Acta Cryst. D66:486-501

### Composiciones farmacéuticas de los compuestos

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para conseguir el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesita. Un paciente, para los fines de la presente invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita tratamiento para la dolencia o enfermedad concreta. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están comprendidas por un transportados farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un transportador farmacéuticamente aceptable es preferentemente un transportador que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad eficaz del principio activo de tal manera que cualquiera de los efectos secundarios atribuibles al transportador no vicia los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto es preferentemente la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en la dolencia concreta que se está tratando. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con transportadores farmacéuticamente eficaces bien conocidos en la técnica usando cualquier forma de dosificación unitaria convencional eficaz, incluyendo preparaciones de liberación inmediatas, ralentizadas y temporalizadas, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal, y similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, pastillas para disolver, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de la gelatina de envoltura normalmente blanda o dura que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden comprimirse para formar comprimidos con bases de compresión convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz junto con cargas tales como goma arábica, almidón de maíz o gelatina, los agentes disgregantes previstos para ayudar a la rotura y disolución del comprimido tras la administración tal como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma tragacanto, goma arábica, los lubricantes previstos para mejorar el flujo de granulación del comprimido y para evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de las matrices y punzones del comprimido, por ejemplo talco, ácido esteárico, o magnesio, calcio o estearato de cinc, tintes, agentes colorantes, y agentes aromatizantes tales como menta piperita, aceite de gaulteria, o aroma de cereza, previsto para potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y convertirlos en más aceptables para el paciente. los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y alcoholes polietilenados, tanto con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, un agente de suspensión o un agente emulsionante. Otros diversos materiales pueden estar presentes como revestimiento o para modificar de otra manera la forma física de la dosis unitaria. Por ejemplo comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar revestidos con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. proporcionan el principio activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes suspensores se ilustran mediante los ya mencionados anteriormente. Excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes anteriormente citados, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden también estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas que se producen naturalmente tales como goma arábica y goma tragacanto, (2) fosfátidos que se producen naturalmente tales como de soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. las

emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorante tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires pueden formularse como agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, y un conservante, tales como metilo y propil parabenos y agentes aromatizantes y colorantes.

Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular, o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en preferentemente un diluyente fisiológicamente aceptable con un transportador farmacéutico que puede ser un líquido o una mezcla de líquidos estériles tales como agua, solución salina, solución acuosa de dextrosa y soluciones azucaradas relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, glicerol cetales tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión tal como una pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

ilustrativos de los aceites que se pueden utilizar en las formulaciones parenterales de la presente invención son los de origen en el petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. los jabones adecuados incluyen ácidos grasos de metales alcalinos, sales de amonio, y trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, alquilo, arilo, y olefina, alquilo, olefina, éter, y sulfosuccinatos; detergentes, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietileno-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de la presente invención contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del principio activo en solución. Pueden usarse también conservantes y tampones ventajosamente. A fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un equilibrio hidrofílo/lipófilo (HLB) preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación varía preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un componente individual que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Ilustrativos de los tensioactivos utilizados en las formulaciones parenteral son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación del óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes que pueden ser fosfátidos que se producen naturalmente tales como lecitina, un producto de condensación de un óxido de un alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno oxide con un éster derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o un producto de condensación de un óxido de un etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán.

La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable. Los diluyentes y disolventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro sódico y soluciones de glucosa isotónica. Además, aceites estériles fijos se emplean convenientemente disolventes o medios de suspensión. A tal fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención puede administrarse también en la forma de supositorios para la administración recta

del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal y por tanto, fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

5 Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, patente de EE.UU. N.º 5.023.252, otorgada el 11 de junio de 1991, incorporada en el presente documento por referencia). Dichos parches pueden construirse para la administración continua, sometida a pulsos o a demanda  
10 de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para la administración parenteral incluyen microesferas poliméricas liposómicas y formulaciones de gel poliméricas que se conocen en la técnica.

15 puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente mediante un dispositivo de administración mecánico. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro implican usualmente la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Uno de dichos sistemas de administración implantables, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5.011.472, otorgada el 30 de abril de 1991.

20 Las composiciones de la invención pueden contener también otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, denominados generalmente transportadores o diluyentes, según sea necesario o se desee. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación adecuadas. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los descritos en las siguientes referencias, cada uno de los cuales se incorpora al presente documento por referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of  
25 Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

30 Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden utilizar como adecuados para formular la composición para su ruta de administración prevista incluyen:

**agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

35 **agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido potásico, borato sódico, carbonato de sodio, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);

**adsorbentes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, celulosa en polvo y carbón activo);

**propulsores en aerosol** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>ClC-CClF<sub>2</sub> y CClF<sub>3</sub>)

**agentes de desplazamiento del aire** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, nitrógeno y argón);

40 **conservantes antifúngicos** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato sódico);

**conservantes antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

45 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monoglicérol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);

**materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, polímeros en bloque, cauchos naturales y sintéticos, poliacrilato, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

50 **agentes tamponantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, metafosfato de potasio, fosfato dipotásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y citrato de sodio dihidrato)

**agentes de transporte** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, jarabe de goma arábiga, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de coco, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite



mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro de sodio bacteriostático y agua bacteriostática para inyección)

**agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, edetato disódico y ácido edético)

5 **colorantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, FD&C Red n.º 3, FD&C red n.º 20, FD&C Yellow n.º 6, FD&C Blue n.º 2, D&C Green n.º 5, D&C Orange n.º 5, D&C Red n.º 8, caramelo y óxido férrico rojo);

**agentes clarificantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, bentonita);

**agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, goma arábica, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

10 **agentes encapsulantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, gelatina and acetato ftalato de celulosa)

**aromatizantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita y vainillina);

**humectantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, glicerol, propilenglicol y sorbitol); agentes de levigación (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, aceite mineral y glicerina);

15 **aceites** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal);

**bases de pomadas** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla, y pomada de agua de rosas);

20 **potenciadores de la penetración** (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes monovalentes o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

**plastificantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ftalato de dietilo y glicerol);

25 **disolventes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, etanol, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

**agentes de rigidización** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, alcohol cetílico, cetil ésteres de cera, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

30 **bases de supositorios** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, manteca de cacao and polietilenglicoles (mezclas));

**tensioactivos** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y monopalmitato de sorbitán);

35 **agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum);

**agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

**comprimidos antiadherentes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, estearato de magnesio y talco);

40 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada, y almidón pregelatinizado);

45 **diluyentes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato sódico, sorbitol y almidón);

**agentes de recubrimiento de comprimidos** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y shellac);

- excipientes para compresión directa de comprimidos** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, fosfato de calcio dibásico);
- 5 **disgregantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio y almidón);
- agentes deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);
- lubricantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);
- 10 **comprimidos/cápsulas opacificantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, dióxido de titanio); agentes para pulido de comprimidos (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, cera de carnaúba y cera blanca); agentes espesantes (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina); agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, dextrosa y cloruro sódico);
- 15 **agentes aumentadores de la viscosidad** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y
- agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa, heptadecaetileno oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol, y estearato de polioxietileno).
- 20 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ilustrarse del siguiente modo:
- Solución estéril IV: Puede prepararse una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de la presente invención usando agua inyectable estéril, y se ajusta el pH si es necesario. La solución se diluye para la administración de 1 - 2 mg/ml de dextrosa estéril al 5% y se administra como una infusión IV durante aproximadamente 60 minutos.
- 25 Polvo liofilizado para administración IV: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de la presente invención como un polvo liofilizado, (ii) 32-327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300 - 3000 mg de Dextrano 40. la formulación se reconstituye con solución salina inyectable estéril, o dextrosa al 5% hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa al 5% hasta 0,2 - 0,4 mg/ ml, y se administra tanto como un bolo IV o mediante infusión IV durante 15 - 60 minutos.
- Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión, para la inyección intramuscular:
- 30 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de la presente invención
- 5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio
- 4 mg/ml de TWEEN 80
- 9 mg/ml de cloruro sódico
- 9 mg/ml alcohol bencílico
- 35 Cápsulas de envoltura dura: Se prepararon un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas cada una con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.
- Cápsulas de gelatina blanda: Una mezcla de principio activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva se preparó e inyectó por medio de una bomba de desplazamiento positivo
- 40 en una gelatina moldeada para formar cápsulas de gelatina blanda que contenían 100 mg del principio activo. Las cápsulas se lavaron y se secaron. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible en agua.
- Comprimidos: Se prepararon un gran número de comprimidos mediante procedimientos convencionales con el fin de que la unidad de dosificación sea de 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos acuosos y no acuosos adecuados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o retrasar la absorción.
- 45 Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Se trata de formas de dosificación orales sólidas preparadas mediante procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para la disolución inmediata y la administración de la medicación. El principio activo se mezcla en un líquido que contiene el
- 50

ingrediente tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o cápsulas sólidas mediante liofilización y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden estar comprimidos con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos o componentes efervescentes para producir las matrices porosas previstas para la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

5 De acuerdo por tanto con otro aspecto, la presente invención cubre un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos, como se describe y define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, como se ha mencionado anteriormente.

10 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que transporta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico, o ácido nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, laúrico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, paratoluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, ácido alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o ácido tiocianico, por ejemplo.

25 Además, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención que es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que da como resultado un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitohexilamina, 1,6-hexadiazina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base de sovak, 1-amino-2,3,4-butantrioil. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes como haluros de alquilo bajo tales como cloruros de metilo, etilo, propilo, y butilo, bromuros y yoduros; dialquilsulfatos de tipo dimetilsulfato, dietilsulfato, y dibutilsulfato; y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros de decilo, laurilo, cloruros de miristilo y estearilo, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo similares a bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

35 Los expertos en la técnica reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico adecuado mediante cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Como alternativa, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la invención se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base adecuada mediante una variedad de procedimientos conocidos.

40 La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención en forma de sales individuales o en forma de cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

Tal como se usa en el presente documento, se entiende que la expresión "éster hidrolizable *in vivo*" significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir o alcohol precursor. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen por ejemplo alquilo, cicloalquilo y opcionalmente fenilalquilo sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcóximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo metoximetilo, ésteres de alcanoiloximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de eftalidilo, ésteres de cicloalcoxi-carboniloxi C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y alquilcarbonilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxi de los compuestos de la presente invención.

50 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres de [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se rompe para dar el grupo hidroxilo precursor. Los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximatoxi y 2,2-dimetilpropioniloximatoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen alcanoil, benzoil, fenilacetilo y benzoil sustituido y fenilacetilo, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención cubra todos los mencionados éteres.

Otro aspecto particular de la presente invención es por tanto el uso de un compuesto de fórmula general (I), descrito anteriormente o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una mezcla de los mismos, para la profilaxis

60

o el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención es por tanto el uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito anteriormente para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

- 5 Las enfermedades referidas en los dos párrafos anteriores son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celulares descontroladas, respuestas inmunocelulares inadecuadas, o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, o enfermedades que se acompañan con crecimiento, proliferación y/o supervivencia descontroladas, respuestas inmunocelulares inadecuadas, o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas, particularmente en el que el crecimiento, la proliferación y/o supervivencia celulares descontroladas, las respuestas inmunocelulares inadecuadas, o las respuestas inflamatorias celulares inadecuadas están mediadas por la ruta Wnt, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o las metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndromes mielodisplásicos, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón no microcíticos y tumores de pulmón microcíticos, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, Tumores urológicos incluyendo tumores de riñón, de vejiga y de próstata, tumores de piel, y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

20 El término "inadecuado" en el contexto de la presente invención, en particular en contexto de "respuestas inmunocelulares inadecuadas, o respuestas inflamatorias celulares inadecuadas", como se usa en el presente documento, debe entenderse que significa preferentemente una respuesta que es menor que, o mayor de la normal, y que se asocia con, es responsable de, o da como resultado, la patología de dichas enfermedades.

Preferentemente, el uso es para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

### **Descripción de las figuras**

- 25 La **Figura X1** muestra la secuencia de la etiqueta N con SMYD2 humana antes de la escisión por la proteasa TEV.  
La **Figura X2** muestra la secuencia de SMYD2 humana tras la escisión por la proteasa TEV.  
La **Figura X3** muestra el Ejemplo 4.1 en complejo con human SMYD2 y SAM humanas. No se muestran los átomos de hidrógeno de SMYD2 y SAM. El átomo de carbono C1 caracteriza sin ambigüedades la configuración S.

### **Actividad biológica de los compuestos de acuerdo con la invención**

- 30 Se pueden usar los siguientes ensayos para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Los ejemplos se probaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se probaron más de una vez, los datos se documentan o como valores promedio o como valores medianos, en los que

- 35 • el valor medio, también citado como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces probados y
- el valor de la media representa el número medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de los valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor intermedio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores intermedios.

- 40 Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos a partir del ensayo de uno o más lotes sintéticos.

### **1. Ensayos**

- 45 Se pueden determinar las propiedades farmacológicas *in vitro* de los compuestos de acuerdo con los siguientes ensayos:

#### **1.1 Ensayo de proximidad por centelleo (SPA) para la detección de la inhibición enzimática de SMYD2**

- 50 Las actividades inhibitoras de SMYD2 de los compuestos descritos en la presente invención se cuantificaron usando un ensayo de proximidad por centelleo (SPA) que mide la metilación por la enzima del péptido biotinilado sintético, Btn - Ahx - GSRAHSSHLKSKKGQSTRH - Amid x TFA (Biosyntan) derivado de p53 y denominado aquí "Péptido p53".  
Se produjo de forma doméstica la enzima de longitud completa SMYD2 mediante la expresión (con una etiqueta 6xHis del extremo N) en *E. coli* y purificación mediante cromatografía de afinidad en una columna de Ni-NTA Sefarosa seguido de por una etapa de cromatografía de exclusión molecular en una columna Superdex 200 16/60 (GE Healthcare).

En un ensayo típico, se ensayaron 11 concentraciones diferentes de cada compuesto (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 µM, 0,51 µM, 1,7 µM, 5,9 µM y 20 µM) por duplicado en la misma placa de microvaloración. Con este fin, se prepararon previamente soluciones de compuestos concentradas 100 veces (en DMSO) mediante dilución en serie (1:3.4) de disoluciones madre 2 mM en una placa de microvaloración de 384 pocillo de bajo volumen fuente (Greiner Bio-One), a partir de la cual se transfirieron 50 nl de soluciones del compuesto en una placa de microvaloración blanca con un bajo volumen de ensayo procedente del mismo suministrador. Posteriormente, 2,5 µl de SMYD2 en tampón de ensayo acuoso [Tris/HCl 50 mM pH 9,0 (AppliChem), ditiotreitolo 1 mM (DTT, Sigma), 0,01 % (p/v) de albúmina de suero de bovino (BSA, Sigma), 0,0022% (v/v) de Pluronic (Sigma)] se añadieron a los compuestos en la placa de ensayo hasta una concentración final de la enzima de -típicamente- 3 nM (este parámetro se ajustó dependiendo la actividad del lote de enzimas a fin de estar en el intervalo dinámico lineal del ensayo). A continuación se incubaron las muestras durante 15 min a 22 °C para permitir el equilibrio de los posibles complejos de enzima-inhibidor antes del comienzo de la reacción de metilación, que se inició mediante la adición de 2,5 µl de solución concentrada 2 veces (en tampón de ensayo) de S-Adenosil-L-Metionina tritiada (3H-SAM, Perkin Elmer, concentración final: 60 nM) y sustrato del péptido p53 (concentración final: 1,0 µM). La mezcla resultante (volumen final de 5 µl) se centrifugó poco tiempo (2 min, 1500 rpm) y se incubó a 22 °C durante 30 min. Posteriormente la reacción se detuvo añadiendo 3 µl de perlas de Estreptavidina PS SPA para formación de imágenes (Perkin Elmer, concentración final de 3,12 µg/µl) y SAM "frío" SAM (AK Scientific, concentración final 25 µM) para la reducción de la unión no específica. Las placas que contenían la sección detenida se precintaron con una lámina transparente adhesiva (Perkin Elmer), se centrifugaron (2 min, 1500 rpm), y se incubaron adicionalmente durante al menos 1h a TA (o durante la noche a 4 °C) a fin de permitir que se desarrollen las señales de SPA. Posteriormente, se evaluó la cantidad de producto midiendo la transferencia de energía de las partículas β emitidas por el sustrato marcado por 3H para el centelleador de europio copolimerizado en la matriz de poliestireno de las perlas para formación de imágenes de PS, usando los escenarios normalizados para este fin del dispositivo de formación de imágenes de la placa CCD de Viewlux (Perkin-Elmer) (filtro de emisión 613/55 (IFP)). Los recuentos de centelleo resultantes se tomaron como un indicador para la cantidad de péptido metilado por pocillo. Los datos se normalizaron usando dos conjuntos de pocillos de control (normalmente 16 cada uno) para la actividad de SMYD2 alta (= reacción enzimática con DMSO en lugar del compuesto de ensayo = 0% = Inhibición mínima) y baja (= todos los componentes de ensayo sin enzima = 100% = Inhibición máxima). Se calcularon los valores de la CI<sub>50</sub> ajustando los datos de inhibición normalizados a una ecuación logística de 4-parámetros usando el software de análisis "Screener" de Genedata.

### 30 **1.2 Ensayo basado en células para la actividad de metilación de SMYD2**

Para la detección de SMYD2 se estableció la actividad de metilación celular en un ensayo In Cell Western (ICW). Este ensayo permite el procesamiento rápido de múltiples muestras para la metilación de SMYD2 derivada de señales de inmunofluorescencia, con normalización al número de células mediante el uso del colorante de ácido nucleico DRAQ5. células KYSE-150 (línea de células de carcinoma esofágico humano; DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures; N.º: ACC 375) se han transfectado establemente con una construcción que expresa SMYD2 natural (Secuencia de referencia de NCBI: NP\_064582.2). para detectar las señales de metilación mediadas por SMYD2 en células, Se usó un anticuerpo personalizado dirigido contra la lisina monometilada 370 en la proteína p53 (p53K370me1) se usó. Se generó el anticuerpo monoclonal (Eurogentec) contra un péptido p53 que contiene el epítipo monometilado K370 como se describe en otra parte en el presente documento (Huang y col., Nature, 2006, 444(7119):629-32).

Para llevar a cabo el ensayo ICW que expresa en exceso 5000 SMYD2 se sembraron las células/pocillo KYSE-150 en placas de 96 pocillos (SIGMA) y se cultivaron durante 24 h. Como un control para la inhibición máxima de la actividad de metilación ectópica, Se usaron células KYSE-150 no transfectadas. se hicieron crecer las células en RPMI 1640 al 49% con medio F12 de Ham al 49% suplementado con suero de feto de ternera inactivado térmicamente al 2% (FCS). Para la determinación de la actividad inhibidora de SMYD2, las células se trataron durante 72 h en presencia de compuestos o con DMSO. Las células se trataron con compuestos para ensayarse a un intervalo de concentración variable de entre  $3,9 \times 10^{-8}$  a  $5 \times 10^{-6}$  M. Se retiró el medio y se añadió formaldehído al 3,7% (p/v) en PBS durante 20 min. Después de dos lavados con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se añadió Triton X100 al 0,25% (v/v) en PBS durante 15 minutos de permeabilización. Después de una etapa de lavado con PBS, se bloquearon las células durante 1 h con leche desnatada en polvo al 5% (p/v) en PBS. Las células fijadas se expusieron al anticuerpo primario p53K270me1 en leche desnatada en polvo al 5% en PBS durante 24 h. Una hilera de células en cada placa no se expuso al anticuerpo p53K370me1 y se reservó para las mediciones del control del fondo. Los pocillos se lavaron tres veces con PBS, a continuación anticuerpo secundario IR800 (LI-COR) y colorante intercalante del ADN, se añadieron 5 µM de DRAQ5 (LI-COR) durante 3 h. Después de 5 lavados con PBS, se midió la fluorescencia en cada pocillo en un escáner Odyssey (LI-COR) a 800 nm (señal de p53K370me1; 764 nm de excitación) y 700 nm (señal de DRAQ5; 683 nm de excitación). Se cuantificó la intensidad de la fluorescencia y se normalizó a las señales del fondo y de DRAQ5. Se calcularon los valores de la CI<sub>50</sub> ajustando los datos de inhibición normalizados a una ecuación logística de 4-parámetros (Mínimo, Máximo, CI<sub>50</sub>, Hill;  $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X/\text{CI}_{50})^{\text{Hill}})$ ) para cada compuesto de ensayo. Para la determinación de la CI<sub>50</sub> se definió C0 (= sin inhibición) como la señal medida para los controles tratados con DMSO. Ci (inhibición máxima) se definió como la señal medida para las células KYSE150 que no expresan en exceso SMYD2.

### **Medición de la actividad inhibidora de los compuestos seleccionados sobre la actividad de metilación de SMYD2**

Tabla 2

Ejemplo N.º	Cl <sub>50</sub> [mol/l] (Ensayo SPA)	Cl <sub>50</sub> [mol/l] (Ensayo ICW)
1	5,18E-07)	
2	8,33E-08	
3	1,50E-08	1,01E-07
4	8,25E-08	1,76E-07
4,1	2,82E-08	4,67E-08
4,2	1,32E-06	1,39E-06
5	7,85E-07	4,14E-06
5,1	>2,00E-05	
5,2	2,96E-07	
6	2,86E-07	
7,1	1,35E-08	1,32E-08
7,2	1,05E-06	
8	9,01E-08	
9	1,30E-08	2,64E-09
10	4,66E-07	8,00E-06
10,1	1,99E-07	
10,2	3,83E-06	
11	1,44E-07	3,76E-07
11,1	4,41E-08	
11,2	2,98E-06	
12	1,38E-07	
12,1	2,66E-06	
12,2	5,41E-08	
13	8,67E-08	1,96E-07
13	2,54E-07	
13,1	4,61E-06	
13,2	5,00E-08	2,58E-07
14	1,47E-07	
15	1,21E-07	
15,1	1,76E-05	
15,2	7,10E-08	9,96E-08
16	3,58E-07	
16,1	4,79E-06	
16,2	1,59E-07	2,58E-06
17	5,95E-08	
18	1,25E-08	2,77E-08
18,1	>2,00E-5	
18,2	3,00E-08	2,87E-08
19	9,98E-09	2,13E-08
19,1	7,68E-07	
19,2	6,65E-09	2,36E-08
20	2,47E-07	4,03E-07
20,1	1,74E-05	
20,2	1,19E-07	
21	1,07E-06	
21,1	5,30E-08	
21,2	7,63E-07	
22	6,48E-08	
23	6,74E-08	
24	6,31E-08	
24,1	2,51E-06	
24,2	1,92E-08	
25	1,08E-07	
(continuación)		
Ejemplo N.º	Cl <sub>50</sub> [mol/l] (Ensayo SPA)	Cl <sub>50</sub> [mol/l] (Ensayo ICW)
25,1	2,06E-07	
25,2	1,03E-05	
26	3,06E-08	
27	3,55E-07	9,59E-08
27,1	7,32E-08	

## ES 2 722 431 T3

27,2	1,62E-06	
28	1,40E-07	
29	5,55E-09	2,14E-07
30	1,58E-08	
31	9,09E-09	1,26E-07
32	2,61E-08	
33	8,45E-08	
33,1	1,84E-05	
33,2	3,76E-08	9,64E-08
34,1	1,54E-05	
34,2	4,88E-07	
35	1,57E-07	
36	4,07E-8	1,66E-7
36,1	7,54E-7	
36,2	2,29E-8	
37	2,31E-7	
38	3,20E-8	3,72E-8
38,1	1,35E-5	
38,2	3,75E-8	3,56E-8
39	2,40E-6	
40	4,18E-7	
41	7,35E-8	

### LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Pharma Aktiengesellschaft

<120> Novedosos compuestos de aril-cianoguanidina

<130> BHC143004FC

5 <160> 3

<170> BiSSAP 1.3

<210> 1

<211> 470

<212> PRT

10 <213> organismos sintéticos

<220>

<223> SMYD2 humana con una etiqueta His en el extremo N antes de la escisión con la proteasa TEV

<400> 1

ES 2 722 431 T3

Met	Thr	Ser	His	His	His	His	His	His	Ser	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Thr
1			5						10					15	
Ser	Leu	Tyr	Lys	Ala	Gly	Ser	Asp	Tyr	Asp	Ile	Pro	Thr	Thr	Glu	
			20				25					30			
Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Gly	Arg	Ala	Glu	Gly	Leu	Gly	Gly	Leu	Glu	Arg
		35					40					45			
Phe	Cys	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Arg	Gly	Leu	Arg	Ala	Leu	Gln	Pro	Phe
	50					55					60				
Gln	Val	Gly	Asp	Leu	Leu	Phe	Ser	Cys	Pro	Ala	Tyr	Ala	Tyr	Val	Leu
65					70					75					80
Thr	Val	Asn	Glu	Arg	Gly	Asn	His	Cys	Glu	Tyr	Cys	Phe	Thr	Arg	Lys
				85					90					95	
Glu	Gly	Leu	Ser	Lys	Cys	Gly	Arg	Cys	Lys	Gln	Ala	Phe	Tyr	Cys	Asn
			100					105					110		
Val	Glu	Cys	Gln	Lys	Glu	Asp	Trp	Pro	Met	His	Lys	Leu	Glu	Cys	Ser
		115					120					125			
Pro	Met	Val	Val	Phe	Gly	Glu	Asn	Trp	Asn	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Arg
	130					135					140				
Leu	Thr	Ala	Arg	Ile	Leu	Ala	Lys	Gln	Lys	Ile	His	Pro	Glu	Arg	Thr
145					150						155				160
Pro	Ser	Glu	Lys	Leu	Leu	Ala	Val	Lys	Glu	Phe	Glu	Ser	His	Leu	Asp
				165					170					175	
Lys	Leu	Asp	Asn	Glu	Lys	Lys	Asp	Leu	Ile	Gln	Ser	Asp	Ile	Ala	Ala
			180					185					190		
Leu	His	His	Phe	Tyr	Ser	Lys	His	Leu	Gly	Phe	Pro	Asp	Asn	Asp	Ser
		195					200					205			
Leu	Val	Val	Leu	Phe	Ala	Gln	Val	Asn	Cys	Asn	Gly	Phe	Thr	Ile	Glu
	210					215					220				
Asp	Glu	Glu	Leu	Ser	His	Leu	Gly	Ser	Ala	Ile	Phe	Pro	Asp	Val	Ala
225					230					235				240	
Leu	Met	Asn	His	Ser	Cys	Cys	Pro	Asn	Val	Ile	Val	Thr	Tyr	Lys	Gly
				245					250					255	
Thr	Leu	Ala	Glu	Val	Arg	Ala	Val	Gln	Glu	Ile	Lys	Pro	Gly	Glu	Glu
			260					265					270		
Val	Phe	Thr	Ser	Tyr	Ile	Asp	Leu	Leu	Tyr	Pro	Thr	Glu	Asp	Arg	Asn
		275					280					285			
Asp	Arg	Leu	Arg	Asp	Ser	Tyr	Phe	Phe	Thr	Cys	Glu	Cys	Gln	Glu	Cys
	290					295					300				
Thr	Thr	Lys	Asp	Lys	Asp	Lys	Ala	Lys	Val	Glu	Ile	Arg	Lys	Leu	Ser
305					310					315				320	
Asp	Pro	Pro	Lys	Ala	Glu	Ala	Ile	Arg	Asp	Met	Val	Arg	Tyr	Ala	Arg
					325					330					335
Asn	Val	Ile	Glu	Glu	Phe	Arg	Arg	Ala	Lys	His	Tyr	Lys	Ser	Pro	Ser
			340					345					350		
Glu	Leu	Leu	Glu	Ile	Cys	Glu	Leu	Ser	Gln	Glu	Lys	Met	Ser	Ser	Val
		355					360					365			
Phe	Glu	Asp	Ser	Asn	Val	Tyr	Met	Leu	His	Met	Met	Tyr	Gln	Ala	Met
	370					375					380				
Gly	Val	Cys	Leu	Tyr	Met	Gln	Asp	Trp	Glu	Gly	Ala	Leu	Gln	Tyr	Gly
385					390					395					400
Gln	Lys	Ile	Ile	Lys	Pro	Tyr	Ser	Lys	His	Tyr	Pro	Leu	Tyr	Ser	Leu
				405					410					415	
Asn	Val	Ala	Ser	Met	Trp	Leu	Lys	Leu	Gly	Arg	Leu	Tyr	Met	Gly	Leu
			420					425					430		
Glu	His	Lys	Ala	Ala	Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Lys	Lys	Ala	Ile	Ala	Ile
		435					440					445			
Met	Glu	Val	Ala	His	Gly	Lys	Asp	His	Pro	Tyr	Ile	Ser	Glu	Ile	Lys
	450					455					460				
Gln	Glu	Ile	Glu	Ser	His										
465					470										



ES 2 722 431 T3

<210> 2  
 <211> 433  
 <212> PRT  
 <213> organismos sintéticos

5 <220>  
 <223> SMYD2 humana tras escisión con la proteasa TEV

<400> 2

```

Gly Arg Ala Glu Gly Leu Gly Gly Leu Glu Arg Phe Cys Ser Pro Gly
1          5          10          15
Lys Gly Arg Gly Leu Arg Ala Leu Gln Pro Phe Gln Val Gly Asp Leu
20
Leu Phe Ser Cys Pro Ala Tyr Ala Tyr Val Leu Thr Val Asn Glu Arg
35          40          45
Gly Asn His Cys Glu Tyr Cys Phe Thr Arg Lys Glu Gly Leu Ser Lys
50          55          60
Cys Gly Arg Cys Lys Gln Ala Phe Tyr Cys Asn Val Glu Cys Gln Lys
65          70          75          80
Glu Asp Trp Pro Met His Lys Leu Glu Cys Ser Pro Met Val Val Phe
85          90          95
Gly Glu Asn Trp Asn Pro Ser Glu Thr Val Arg Leu Thr Ala Arg Ile
100         105         110
Leu Ala Lys Gln Lys Ile His Pro Glu Arg Thr Pro Ser Glu Lys Leu
115
Leu Ala Val Lys Glu Phe Glu Ser His Leu Asp Lys Leu Asp Asn Glu
130         135         140
Lys Lys Asp Leu Ile Gln Ser Asp Ile Ala Ala Leu His His Phe Tyr
145         150         155         160
Ser Lys His Leu Gly Phe Pro Asp Asn Asp Ser Leu Val Val Leu Phe
165         170         175
Ala Gln Val Asn Cys Asn Gly Phe Thr Ile Glu Asp Glu Glu Leu Ser
180         185         190
His Leu Gly Ser Ala Ile Phe Pro Asp Val Ala Leu Met Asn His Ser
195         200         205
Cys Cys Pro Asn Val Ile Val Thr Tyr Lys Gly Thr Leu Ala Glu Val
210         215         220
Arg Ala Val Gln Glu Ile Lys Pro Gly Glu Glu Val Phe Thr Ser Tyr
225         230         235         240
Ile Asp Leu Leu Tyr Pro Thr Glu Asp Arg Asn Asp Arg Leu Arg Asp
245         250         255
Ser Tyr Phe Phe Thr Cys Glu Cys Gln Glu Cys Thr Thr Lys Asp Lys
260         265         270
    
```

Asp Lys Ala Lys Val Glu Ile Arg Lys Leu Ser Asp Pro Pro Lys Ala  
 275 280 285  
 Glu Ala Ile Arg Asp Met Val Arg Tyr Ala Arg Asn Val Ile Glu Glu  
 290 295 300  
 Phe Arg Arg Ala Lys His Tyr Lys Ser Pro Ser Glu Leu Leu Glu Ile  
 305 310 315 320  
 Cys Glu Leu Ser Gln Glu Lys Met Ser Ser Val Phe Glu Asp Ser Asn  
 325 330 335  
 Val Tyr Met Leu His Met Met Tyr Gln Ala Met Gly Val Cys Leu Tyr  
 340 345 350  
 Met Gln Asp Trp Glu Gly Ala Leu Gln Tyr Gly Gln Lys Ile Ile Lys  
 355 360 365  
 Pro Tyr Ser Lys His Tyr Pro Leu Tyr Ser Leu Asn Val Ala Ser Met  
 370 375 380  
 Trp Leu Lys Leu Gly Arg Leu Tyr Met Gly Leu Glu His Lys Ala Ala  
 385 390 395 400  
 Gly Glu Lys Ala Leu Lys Lys Ala Ile Ala Ile Met Glu Val Ala His  
 405 410 415  
 Gly Lys Asp His Pro Tyr Ile Ser Glu Ile Lys Gln Glu Ile Glu Ser  
 420 425 430

His

<210> 3  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> organismos sintéticos

5

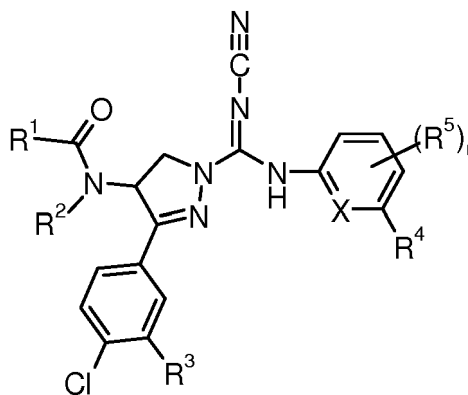
<220>  
 <223> péptido biotinilado  
 <400> 3

Gly Ser Arg Ala His Ser Ser His Leu Lys Ser Lys Lys Gly Gln Ser  
 1 5 10 15  
 Thr Ser Arg His  
 20

10

REIVINDICACIONES

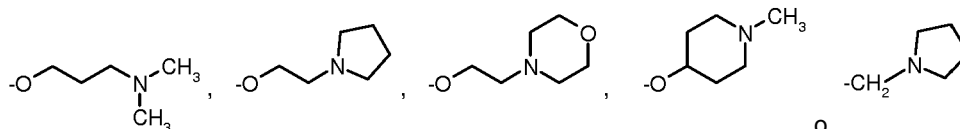
1. Compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que

- 5 R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que está sustituido con un sustituyente seleccionado entre -OH, -NH<sub>2</sub> o -NHCH<sub>3</sub>,  
 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un metilo o un grupo etilo,  
 R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor o cloro, o un grupo metilo,  
 10 R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre: -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 R<sup>5</sup> representa un átomo de flúor o cloro o un grupo seleccionado entre: -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,

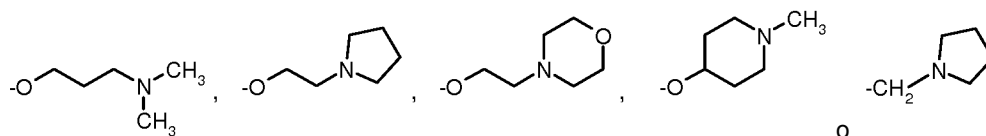


X representa CH o N y  
 r representa 0 o 1,

- 15 así como sus polimorfos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, Isómeros E/Z, tautómeros, solvatos, sales y solvatos fisiológicamente aceptables de estas sales.

2. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en los que

- 20 R<sup>1</sup> representa el grupo -CH<sub>2</sub>-OH, -CH(OH)-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH(NH-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub> o -CH-(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-NH<sub>2</sub>  
 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, un metilo o un grupo etilo,  
 R<sup>3</sup> representa un átomo de flúor o cloro, o un grupo metilo,  
 R<sup>4</sup> representa un grupo seleccionado entre: -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 25 R<sup>5</sup> representa un átomo de flúor o cloro o un grupo seleccionado entre: -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>,



X representa CH o N y  
 r representa 0 o 1,

- 30 así como sus polimorfos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, Isómeros E/Z, tautómeros, solvatos, sales y solvatos fisiológicamente aceptables de estas sales.

## 3. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2:

- (2S)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- 5 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-N-metilacetamida;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilglicinamida;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 10 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 15 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida Isómero 2;
- 20 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-beta-alaninamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida Isómero 1;
- 25 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-D-alaninamida Isómero 2;
- (2S)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- 30 - (2R)-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiopropanamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- *Rac*-4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida;
- 35 - 4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida Isómero 1;
- 4-amino-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etilbutanamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 40 - N-[1-{N'-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenil]-N'-cianocarbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 45 - N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 50 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 55 - *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(metoxifenil)carbamidooil]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 60 - N-[1-{N'-ciano-N-[3-(metoxifenil)carbamidooil]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(metoxifenil)carbamidooil]-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 65

- N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 5 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-{3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenil}carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etilglicinamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-(N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 10 - N-[1-(N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-metoxifenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 15 - N-[1-(N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-(N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 20 - N-[1-(N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-(N'-ciano-N-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 25 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-(N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-(N'-ciano-N-[3-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 30 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 35 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)-5-fluorofenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 40 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- N-[1-(N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- 45 - N-[1-(N'-ciano-N-[3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 50 - N-[1-(N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[1-(N'-ciano-N-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 55 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[5-(difluorometoxi)-2-[3-(dimetilamino)propoxi]fenil]-carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-5-(trifluorometil)fenil]carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 60 - *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[1-(N'-ciano-N-[2-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]-5-(trifluorometil)fenil]-carbamimidoil)-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- 65 - *Rac*-N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-(N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]-carbamimidoil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;

- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 1;
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida Isómero 2;
- 5 - N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida (mezcla de diastereómeros 1:1);
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida Isómero 1;
- 10 - N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-L-alaninamida Isómero 2;
- *Rac*-N-[3-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-2-hidroxiacetamida;
- *Rac*-N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-N<sup>2</sup>-metilglicinamida;
- 15 - N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-N<sup>2</sup>-metilglicinamida Isómero 1;
- N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-N<sup>2</sup>-metilglicinamida Isómero 2;
- 20 - N-[3-(4-cloro-3-metilfenil)-1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-N<sup>2</sup>-metil-D-alaninamida;
- *Rac*-N-[1-{N'-ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-3-metil-D-isovalinamida;
- N-[1-{N'-Ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-3-metil-D-isovalinamida Isómero 1;
- 25 - N-[1-{N'-Ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-3-metil-D-isovalinamida Isómero 2;
- N-[1-{N'-ciano-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-D-leucinamida;
- 30 - N-[1-{N'-Ciano-N-[2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-D-valinamida and
- N-[1-{N'-Ciano-N-[3-(difluorometoxi)fenil]carbamidooil}-3-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-etil-D-valinamida;

así como sus polimorfos, enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E/Z, tautómeros, solvatos, sales y solvatos fisiológicamente aceptables de estas sales.

- 35 4. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso profiláctico y terapéutico en trastornos hiperproliferativos.
- 5. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el uso profiláctico y terapéutico en cáncer, respectivamente trastornos tumorales.
- 40 6. Use de un compuesto de general formula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la producción de un medicamento.
- 7. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en la profilaxia y la terapia en un ser humano o en otro mamífero.
- 8. Compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 combinados junto con uno o más compuestos farmacéuticamente activos.
- 45 9. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto general formula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

MTSHHHHHS SMGSRSTLYK KAGSDYDIPT TENLYFQGRA EGLGGLERFC SPGKGRGLRA  
 LQPFQVGDLL FSCPAYAYVL TVNERGNHCE YCFTRKEGLS KCGRCKQAFY CNVECQKEDW  
 PMHKLECSM VVFGENWNPS ETVRLTARIL AKQKIHPERT PSEKLLAVKE FESHLDKLDN  
 EKKDLIQSDI AALHHFYSKH LGFPDNDSLV VLFAQVNCNG FTIEDEELSH LGS AIFPDVA  
 LMNHSCCPNV IVTYKGTAE VRAVQEIKPG EEVFTSYIDL LYPTEDRNR LRDSYFFTCE  
 CQECTTKDKD KAKVEIRKLS DPPKAEAIRD MVR YARNVIE EFRAKHYKS PSELLEICEL  
 SQEKSSVFE DSNVYMLHMM YQAMGVCLYM QDWEGALQYG QKIIPYSKH YPLYSLNVA  
 MWLKLGRLYM GLEHKAAGEK ALKKAIAIME VAHGKDHPYI SEIKQEIESH

**Figura X1**

GRA EGLGGLERFC SPGKGRGLRA  
 LQPFQVGDLL FSCPAYAYVL TVNERGNHCE YCFTRKEGLS KCGRCKQAFY CNVECQKEDW  
 PMHKLECSM VVFGENWNPS ETVRLTARIL AKQKIHPERT PSEKLLAVKE FESHLDKLDN  
 EKKDLIQSDI AALHHFYSKH LGFPDNDSLV VLFAQVNCNG FTIEDEELSH LGS AIFPDVA  
 LMNHSCCPNV IVTYKGTAE VRAVQEIKPG EEVFTSYIDL LYPTEDRNR LRDSYFFTCE  
 CQECTTKDKD KAKVEIRKLS DPPKAEAIRD MVR YARNVIE EFRAKHYKS PSELLEICEL  
 SQEKSSVFE DSNVYMLHMM YQAMGVCLYM QDWEGALQYG QKIIPYSKH YPLYSLNVA  
 MWLKLGRLYM GLEHKAAGEK ALKKAIAIME VAHGKDHPYI SEIKQEIESH

**Figura X2**

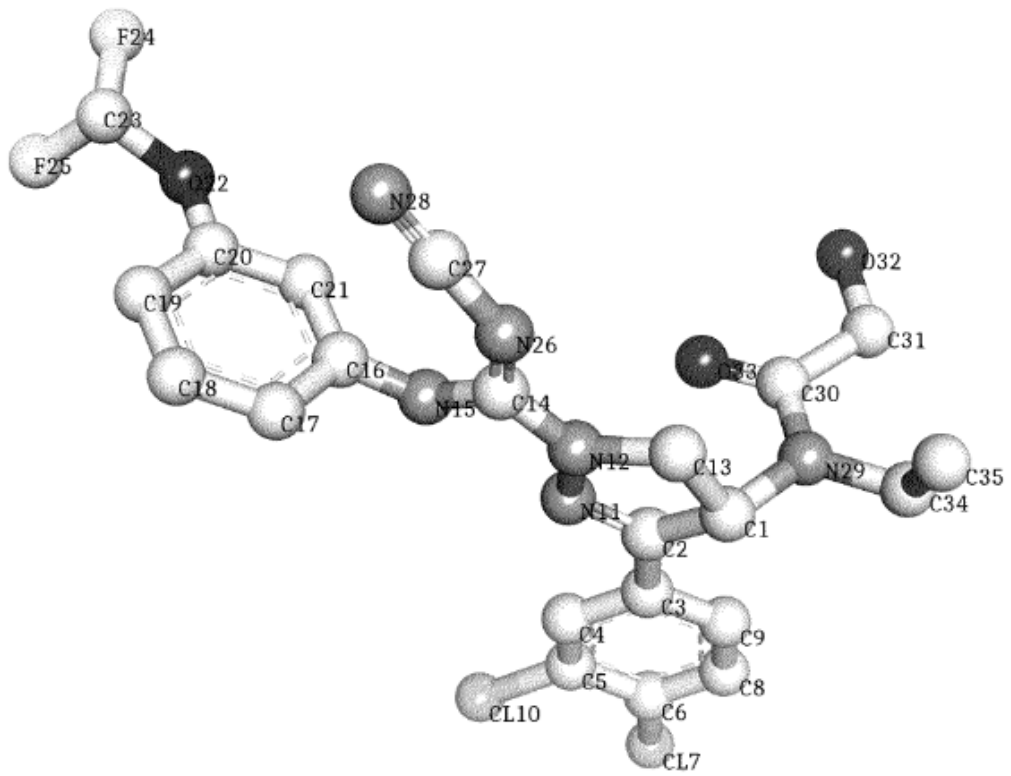


Figura X3