

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 027**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/444** (2006.01)  
**A61K 31/501** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**A61P 27/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.05.2017 PCT/GB2017/051546**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.12.2017 WO17207983**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.05.2017 E 17728593 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3464271**

54 Título: **Derivados de pirazol como inhibidores de la calicreína plasmática**

30 Prioridad:

**31.05.2016 GB 201609517**  
**31.05.2016 US 201662343363 P**  
**08.02.2017 GB 201702044**  
**08.02.2017 US 201762456219 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.02.2021**

73 Titular/es:

**KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED**  
**(100.0%)**  
**Porton Science Park, Bybrook Road, Porton**  
**Down**  
**Wiltshire SP4 0BF, GB**

72 Inventor/es:

**DAVIE, REBECCA LOUISE;**  
**EDWARDS, HANNAH JOY;**  
**EVANS, DAVID MICHAEL;**  
**HODGSON, SIMON TEANBY;**  
**PETHEN, STEPHEN JOHN y**  
**ROOKER, DAVID PHILIP**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 805 027 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

Derivados de pirazol como inhibidores de la calicreína plasmática

5 Antecedentes de la invención

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

10 La calicreína plasmática es una serina proteasa similar a la tripsina que puede liberar las cininas de los cininógenos (ver K.D. Bhoola et al., "Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, p483-493; J. W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola et al., Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; and D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677). Es un miembro esencial de la cascada de coagulación sanguínea intrínseca, aunque su papel en esta cascada no implica la liberación de bradiquinina o la escisión enzimática. La precalicreína plasmática está codificada por un solo gen y se sintetiza en el hígado. Es secretada por los hepatocitos como una precalicreína plasmática inactiva que circula en el plasma como un complejo heterodímero unido al quininógeno de alto peso molecular que se activa para dar la calicreína plasmática activa. Las quininas son mediadores potentes de la inflamación que actúan a través de receptores acoplados a proteínas G y los antagonistas de las quininas (como los antagonistas de la bradiquinina) se han investigado anteriormente como agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de una serie de trastornos (F. Marceau y D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852).

25 Se piensa que la calicreína plasmática desempeña un papel en una serie de trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de la serpin C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de la C1 esterasa padecen de angioedema hereditario (HAE) que produce hinchazón intermitente de cara, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas que se forman durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática que escinde el quinógeno de alto peso molecular liberando bradiquinina que lleva a una permeabilidad vascular aumentada. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de la calicreína plasmática de proteínas grandes trata eficazmente el HAE previniendo la liberación de bradiquinina que provoca una permeabilidad vascular aumentada (A. Lehmann "Ecallantida (DX-88), un inhibidor de la calicreína plasmática para el tratamiento del angioedema hereditario y la prevención de la pérdida de sangre en la cirugía cardiotorácica con bomba" Expert Opin. Biol. Ther. 8, p1187-99).

35 El sistema de calicreína plasmática-quinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinianas en ratas diabéticas (A. Clermont et al. "La calicreína plasmática media la disfunción vascular retiniana e induce el engrosamiento de la retina en ratas diabéticas" Diabetes, 2011, 60, p1590-98). Además, la administración del inhibidor de calicreína plasmática ASP-440 mejoró tanto la permeabilidad vascular retiniana como las anomalías del flujo sanguíneo retiniano en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de la calicreína plasmática debería tener utilidad como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

45 La calicreína plasmática también desempeña un papel en la coagulación de la sangre. La cascada de coagulación intrínseca puede activarse por el factor XII (FXII). Una vez que FXII se activa (a FXIIa), FXIIa desencadena la formación de fibrina a través de la activación del factor XI (FXI), lo que da como resultado la coagulación de la sangre. La calicreína plasmática es un componente clave en la cascada de coagulación intrínseca porque activa FXII a FXIIa, lo que da como resultado la activación de la vía de coagulación intrínseca. Además, FXIIa también activa la precalicreína plasmática adicional que da como resultado calicreína plasmática. Esto da como resultado una amplificación de retroalimentación positiva del sistema de calicreína plasmática y la vía de coagulación intrínseca (Tanaka et al. (Thrombosis Research 2004, 113, 333-339); Bird et al. (Thrombosis and Haemostasis, 2012, 107, 1141-50).

55 El contacto de FXII en la sangre con superficies cargadas negativamente (como las superficies de los tubos externos o la membrana del oxigenador por el que pasa la sangre durante la cirugía de derivación cardiopulmonar) induce un cambio conformacional en el FXII zimógeno dando como resultado una pequeña cantidad de FXII activo (FXIIa) La formación de FXIIa desencadena la formación de calicreína plasmática que da como resultado la coagulación de la sangre, como se ha descrito anteriormente. La activación de FXII a FXIIa también puede tener lugar en el cuerpo por contacto con superficies cargadas negativamente en varias fuentes (por ejemplo, bacterias durante la sepsis, ARN de células degradantes), lo que da como resultado una coagulación intravascular diseminada (Tanaka et al. (Thrombosis Research 2004, 113, 333-339)).

65 Por lo tanto, la inhibición de la calicreína plasmática inhibiría la cascada de coagulación sanguínea descrita

anteriormente y, por lo tanto, sería útil en el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada y la coagulación sanguínea durante la cirugía de derivación cardiopulmonar donde no se desea la coagulación sanguínea. Por ejemplo, Katsuura et al. (Thrombosis Research, 1996, 82, 361-368) mostró que la administración de un inhibidor de la calicreína plasmática, PKSI-527, para la coagulación intravascular diseminada inducida por LPS suprimió significativamente la disminución en el recuento de plaquetas y el nivel de fibrinógeno, así como el aumento en el nivel de FDP que se producen habitualmente en la coagulación intravascular diseminada. Bird et al. (Thrombosis and Haemostasis, 2012, 107, 1141-50) mostraron que el tiempo de coagulación aumentó, y la trombosis se redujo significativamente en ratones con deficiencia de calicreína plasmática. Revenko et al. (Blood, 2011, 118, 5302-5311) mostró que la reducción de los niveles plasmáticos de precalicreína en ratones que usan el tratamiento con oligonucleótidos antisentido dio como resultado efectos antitrombóticos. Tanaka et al. (Thrombosis Research 2004, 113, 333-339) mostró que el contacto de la sangre con DX-88 (un inhibidor de la calicreína plasmática) dio como resultado un aumento del tiempo de coagulación activado (ACT). Lehmann et al. (Expert Opin. Biol. Ther. 2008, 1187-99) mostró que se descubrió que la Ecallantida (un inhibidor de la calicreína plasmática) retrasa la coagulación inducida activada por contacto. Lehmann et al. concluye que la Ecallantida "tuvo efectos anticoagulantes *in vitro* ya que inhibió la vía intrínseca de la coagulación inhibiendo la calicreína plasmática".

La calicreína plasmática también desempeña un papel en la inhibición de la activación plaquetaria y, por lo tanto, en el cese del sangrado. La activación plaquetaria es uno de los primeros pasos en la hemostasis, que lleva a la formación de tapones plaquetarios y al cese rápido del sangrado después del daño a los vasos sanguíneos. En el sitio de la lesión vascular, la interacción entre el colágeno expuesto y las plaquetas es crítica para la retención y activación de las plaquetas, y el cese posterior del sangrado.

Una vez activada, la calicreína plasmática se une al colágeno y por lo tanto interfiere con la activación mediada por colágeno de plaquetas mediada por receptores GPVI (Liu et al. (Nat Med., 2011, 17, 206-210)). Como se ha tratado anteriormente, los inhibidores de calicreína plasmática reducen la activación de precalicreína plasmática inhibiendo la activación del factor XII mediada por calicreína plasmática y reduciendo, de este modo, la amplificación de retroalimentación positiva del sistema de calicreína por el sistema de activación por contacto.

Por lo tanto, la inhibición de la calicreína plasmática reduce la unión de la calicreína plasmática al colágeno, reduciendo por tanto la interferencia de la calicreína plasmática en el cese del sangrado. Por lo tanto, los inhibidores de la calicreína plasmática serían útiles en el tratamiento de la hemorragia cerebral y el sangrado de la cirugía postoperatoria. Por ejemplo, Liu et al. (Nat Med., 2011, 17, 206-210) demostró que la administración sistémica de un inhibidor de PK de moléculas pequeñas, ASP-440, redujo la expansión del hematoma en ratas. El hematoma cerebral puede producirse después de una hemorragia intracerebral y está provocado por el sangrado de los vasos sanguíneos al tejido cerebral circundante como resultado de una lesión vascular. El sangrado en el modelo de hemorragia cerebral informado por Liu et al. fue inducido por una intervención quirúrgica que implica una incisión en el parénquima cerebral que dañó los vasos sanguíneos. Estos datos demuestran que la inhibición de la calicreína plasmática redujo el sangrado y el volumen de hematoma de la cirugía postoperatoria. Björkqvist et al. (Thrombosis and Haemostasis, 2013, 110, 399-407) demostró que la aprotinina (una proteína que inhibe las serina proteasas, incluyendo la calicreína plasmática) puede usarse para disminuir el sangrado postoperatorio.

Otras complicaciones de la diabetes, como la hemorragia cerebral, la nefropatía, la cardiomiopatía y la neuropatía, todas las cuales tienen asociaciones con la calicreína plasmática, también pueden considerarse como objetivos para un inhibidor de la calicreína plasmática.

Los inhibidores de calicreína plasmática sintéticos y de moléculas pequeñas han sido descritos anteriormente, por ejemplo por Garrett et al. ("Peptide aldehyde..." J. Peptide Res. 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" British Journal of Pharmacology 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors" WO92/04371), D. M. Evans et al. (Immunopharmacology, 32, p115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Stürzbecher et al. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, p1929-34 (1994)), Kettner et al. (US 5,187,157), N. Teno et al. (Chem. Pharm. Bull. 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" Chem. Pharm. Bull. 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, p545-553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors" WO2011/118672), y Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162(7), 1639-1649). También, Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors" WO2012/004678) describe análogos de péptidos ciclados que son inhibidores de la plasmina y la calicreína plasmática humanas.

Hasta la fecha, ningún inhibidor de calicreína plasmática sintético de molécula pequeña ha sido aprobado

para uso médico. Las moléculas descritas en la técnica conocida adolecen de limitaciones como poca selectividad sobre enzimas relacionadas como KLK1, trombina y otras serina proteasas, y poca disponibilidad oral. Los inhibidores de la calicreína plasmática de proteínas grandes presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como se ha informado para la Ecallantida. Por tanto, sigue habiendo una necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que estén disponibles por vía oral. Además, la gran mayoría de las moléculas en la técnica conocida presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar e ionizable. Es bien sabido que tales funcionalidades pueden limitar la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, la disponibilidad oral. Por ejemplo, Tamie J. Chilcote y Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema", ARVO 2012 6 de mayo – 9 de mayo de 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentación 2240) han informado que ASP-440, una benzamidina, tiene poca disponibilidad oral. Se ha informado además que la absorción puede mejorarse creando un profármaco como ASP-634. Sin embargo, es bien sabido que los profármacos pueden adolecer de varios inconvenientes, por ejemplo, una pobre estabilidad química y una toxicidad potencial del portador inerte o de metabolitos inesperados. En otro informe, las amidas de indol se reivindican como compuestos que podrían superar los problemas asociados con los fármacos que poseen propiedades ADME-tox y fisicoquímicas pobres o inadecuadas, aunque no se presenta ni se reivindica ninguna inhibición contra la calicreína plasmática (Griffioen et al, "Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases", WO2010, 142801).

BioCryst Pharmaceuticals Inc. ha informado del descubrimiento del inhibidor de calicreína plasmática oralmente disponible BCX4161 ("BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers", Journal of Allergy and Clinical Immunology,, Volumen 133, Número 2, Suplemento, febrero de 2014, página AB39 y "A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma", Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volumen 133, Número 2, Suplemento febrero de 2014, página AB40). Sin embargo, las dosis en humanos son relativamente grandes, actualmente se están probando en estudios de prueba de concepto a dosis de 400 mg tres veces al día.

Solo hay algunos informes de inhibidores de la calicreína plasmática que no presentan funcionalidades de guanidina o amidina. Un ejemplo es Brandl *et al.* ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020), que describe compuestos que presentan una funcionalidad aminopiridina. La eficacia oral en un modelo de rata se demuestra a dosis relativamente altas de 30 mg/kg y 100 mg/kg, pero no se informa del perfil farmacocinético. Por tanto, aún no se sabe si tales compuestos proporcionarán suficiente disponibilidad oral o eficacia para la progresión a la clínica. Otros ejemplos son Brandl *et al.* ("Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors" WO2013/111107) y Flohr *et al.* ("5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors" WO2013/111108). Sin embargo, ninguno de estos documentos informa ningún dato *in vivo* y, por lo tanto, aún no se sabe si tales compuestos proporcionarán suficiente disponibilidad oral o eficacia para la progresión a la clínica. Otro ejemplo es Allan *et al.* " Benzylamine derivatives" WO2014/108679.

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

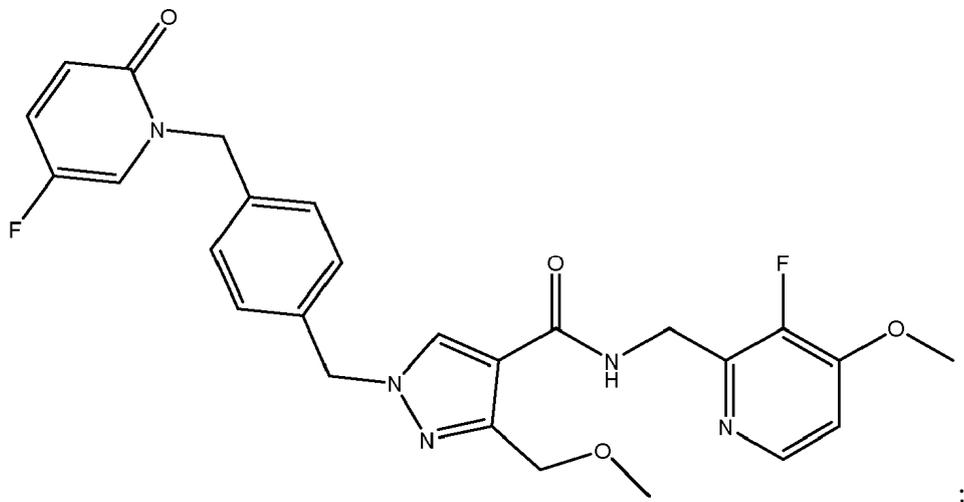
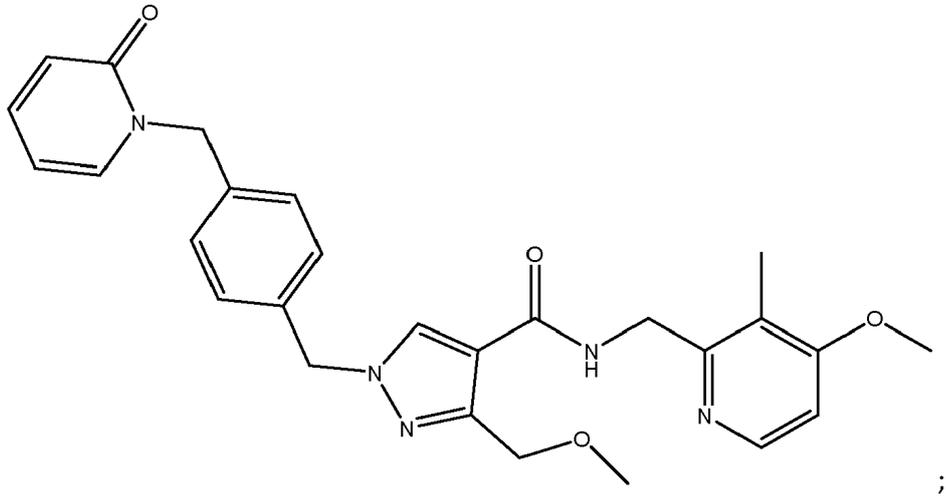
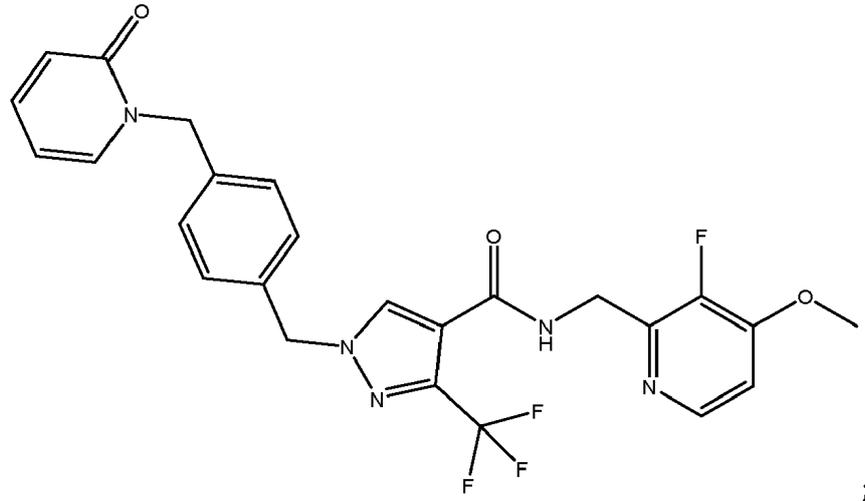
#### Sumario de la invención

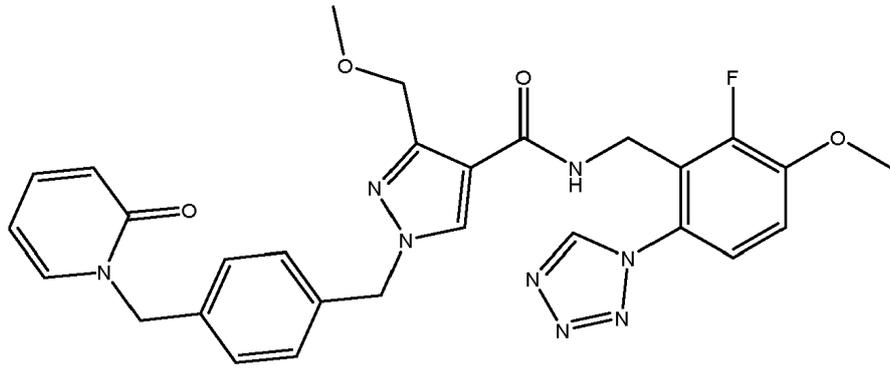
El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier ejemplo o realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describe con propósitos de referencia.

La presente invención se refiere a una serie de derivados heterocíclicos que son inhibidores de la calicreína plasmática. Estos compuestos demuestran una buena selectividad para la calicreína plasmática y son potencialmente útiles en el tratamiento de la agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, coagulación de la sangre durante cirugía de derivación cardiopulmonar y sangrado de la cirugía postoperatoria. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas de los inhibidores, al uso de las composiciones como agentes terapéuticos, y a métodos de tratamiento que usan estas composiciones.

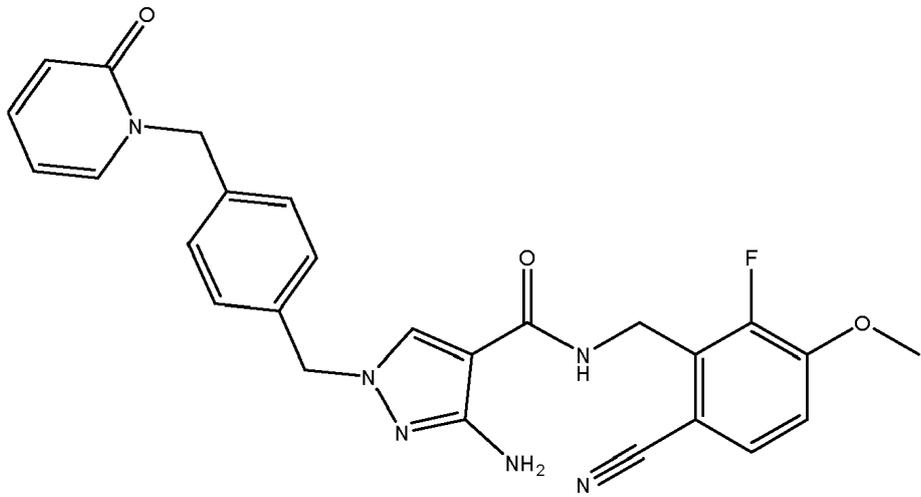
La presente invención proporciona compuestos estrechamente relacionados con, o que caen dentro del alcance de, pero no se divulgan específicamente en, nuestra solicitud en trámite PCT/GB2015/053615 (WO2016/083820).

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

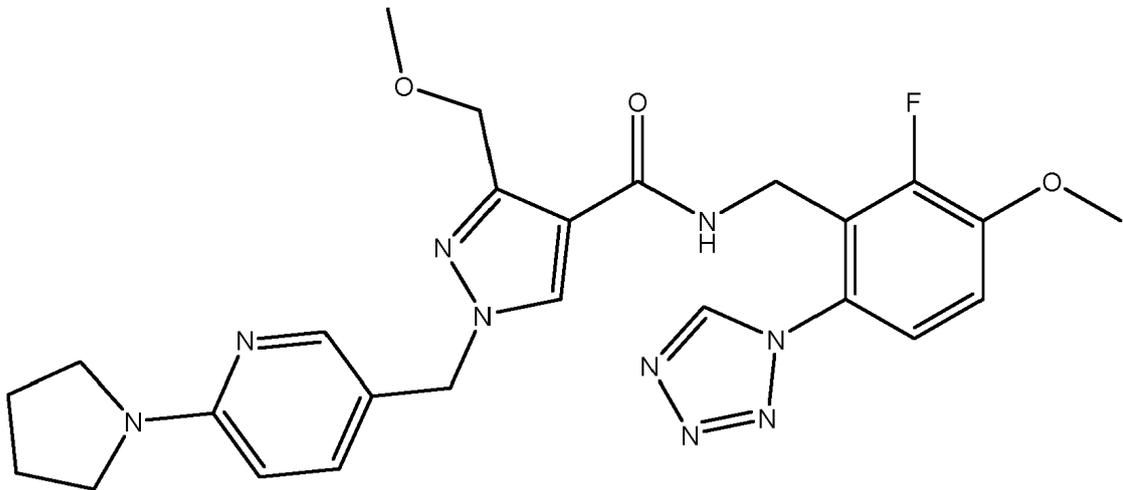




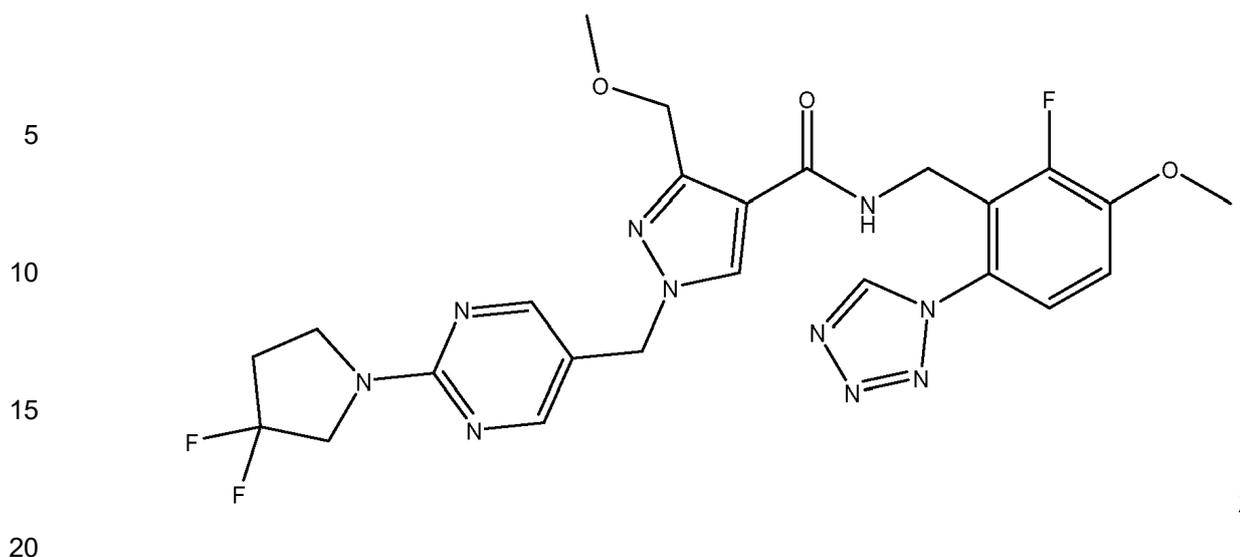
;



;



;



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

25 N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

30 N-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

35 1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida;

40 N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

45 3-amino-N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

50 N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]pirazol-4-carboxamida;

55 1-[[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil]-N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 En un aspecto preferido de la presente invención, también se proporciona un compuesto que es N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]pirazol-4-carboxamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En un aspecto preferido de la presente invención, también se proporciona un compuesto que es 1-[[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil]-N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En un aspecto preferido de la invención, también se proporciona un compuesto que es N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Debe entenderse que la presente invención abarca todas estas formas solvatadas.

#### Aplicaciones terapéuticas

65 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la caliceína plasmática. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la

sobreactividad de la calicreína plasmática es un factor causal.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en medicina.

5 La presente invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de calicreína plasmática.

10 En un aspecto, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de calicreína plasmática se selecciona de agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, coagulación de la sangre durante cirugía de derivación cardiopulmonar y sangrado de la cirugía postoperatoria.

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

20 En un aspecto preferido alternativo, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de calicreína plasmática es el angioedema hereditario.

En un aspecto preferido alternativo, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de calicreína plasmática es el edema macular diabético.

25 En otro aspecto, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de calicreína plasmática es la oclusión de la vena retiniana.

#### Terapia de combinación

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación adecuadas incluyen un compuesto de la invención combinado con uno o más agentes seleccionados de agentes que inhiben el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial (VEGF), integrina alfa5beta1, esteroides, otros agentes que inhiben la calicreína plasmática y otros inhibidores de inflamación. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen los divulgados en la EP2281885A y por S. Patel en Retina, junio de 35 2009; 29 (Suplemento 6): S45-8.

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

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

#### Definiciones

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

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

cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

60 El cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono, o entre 3 y 6 átomos de carbono, o entre 3 y 5 átomos de carbono. Opcionalmente, el cicloalquilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo, alcoxi y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; en donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo o R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y que pueden estar opcionalmente mono- 65 disustituidos con sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo, alcoxi, OH, F y CF<sub>3</sub>. Los grupos cicloalquilo pueden

contener de 3 a 7 átomos de carbono, o de 3 a 6 átomos de carbono, o de 3 a 5 átomos de carbono, o de 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

5 El término "alcoxi" incluye residuos de hidrocarburos O-enlazados que incluyen:

- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o de entre 1 y 4 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no están limitados a, C<sub>1</sub>-metoxi, C<sub>2</sub>-etoxi, C<sub>3</sub>-n-propoxi y C<sub>4</sub>-n-butoxi.
- 10 - grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o de entre 3 y 4 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no están limitados a, C<sub>3</sub>-iso-propoxi y C<sub>4</sub>-sec-butoxi y terc-butoxi.

15 cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

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

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

25 El heteroarilo es como se ha definido anteriormente. Típicamente, el heteroarilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales se seleccionan de los indicados anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo (opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente).

30 El término "N-enlazado", como en "pirrolidinilo N-enlazado", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

35 El término "O-enlazado", como en "residuo de hidrocarburo O-enlazado", significa que el residuo de hidrocarburo está unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

En grupos tales como -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, "-" denota el punto de unión del grupo sustituyente al resto de la molécula.

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

También pueden formarse hemisaltos de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

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

60 "Profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para formar profármacos se describen en "The Practice of Medicinal Chemistry, 2ª Ed. pp561-585 (2003) y en F.J. Linweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

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

5 Cuando los compuestos de la invención existen en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo pero no limitadas a las formas *cis*- y *trans*-, las formas *E*- y *Z*-, las formas *R*-, *S*- y *meso*-, las formas *ceto*- y *enol*-, a menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas esas formas isoméricas, incluyendo las mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos. Cuando sea apropiado, tales isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado, tales isómeros pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

10 Una referencia a un compuesto particular también incluye todas las variantes isotópicas.

15 En el contexto de la presente invención, las referencias en la presente a "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

### Métodos generales

20 Los compuestos de la invención deben evaluarse para sus propiedades biofarmacéuticas, como solubilidad y estabilidad de la solución (a través del pH), permeabilidad, etc., para seleccionar la forma de dosificación y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta. Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de los otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto(s) de la invención que puede impartir una característica funcional (es decir, controlar la velocidad de liberación del fármaco) y/o no funcional (es decir, adyuvante de procesamiento o diluyente) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad o la estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

30 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como un sólido o líquido como un comprimido, cápsula o solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el tejido subcutáneo, en el músculo, o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

50 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas u oleosas. Cuando la solución es acuosa, pueden formularse excipientes como azúcares (incluyendo pero no limitados a glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9) pero, para algunas aplicaciones, más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado como agua estéril libre de pirógenos.

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

65 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, como la incorporación de co-solventes y/o agentes potenciadores de la solubilidad como surfactantes, estructuras de micelas y ciclodextrinas.

5 En una realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de tal manera que el compuesto se introduzca en el tracto gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual o sublingual mediante la cual el compuesto se introduce en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

10 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen tapones sólidos, micropartículas sólidas, semisólidos y líquidos (incluyendo sistemas de múltiples fases o dispersos) como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multi o nanoparticulados, líquidos, emulsiones o polvos; grageas (incluyendo las rellenas de líquido); gomas de mascar; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

15 Las formulaciones adecuadas para la administración oral también pueden diseñarse para administrar los compuestos de la invención de una manera de liberación inmediata o de una manera de tasa persistente, en donde el perfil de liberación puede ser retrasado, pulsado, controlado, sostenido, o retrasado y sostenido o modificado de tal manera que optimice la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Los medios para suministrar compuestos de 20 una manera de tasa persistente son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que pueden formularse con dichos compuestos para controlar su liberación.

25 Los ejemplos de polímeros de tasa persistente incluyen polímeros degradables y no degradables que pueden usarse para liberar dichos compuestos por difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Los ejemplos de polímeros de tasa persistente incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma de xantano, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

30 Las formulaciones líquidas (incluyendo sistemas de múltiples fases y dispersos) incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden presentarse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un portador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un 35 sólido, por ejemplo, de una bolsita.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida y disgregación rápida como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

40 La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

45 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0,1 mg y 10.000 mg, o entre 1 mg y 5000 mg, o entre 10 mg y 1000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Si se administra mediante inyección intravítrea, se prevé una dosis menor de entre 0,0001 mg (0,1 µg) y 0,2 mg (200 µg) por ojo, o entre 0,0005 mg (0,5 µg) y 0,05 mg (50 µg) por ojo.

50 La dosis total puede administrarse en dosis individuales o divididas y puede, a discreción del médico, estar fuera del intervalo típico proporcionado en la presente. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso se encuentre fuera de este intervalo, como bebés y ancianos.

#### Métodos sintéticos

55 El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. Cualquiera de los siguientes ejemplos que no entre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describe con propósitos de referencia.

60 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente mediante los ejemplos específicos proporcionados en la presente a continuación. Además, utilizando los procedimientos descritos en la presente, un experto en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales que entran dentro del alcance de la presente invención reivindicada en la presente. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos 65 ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los

siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

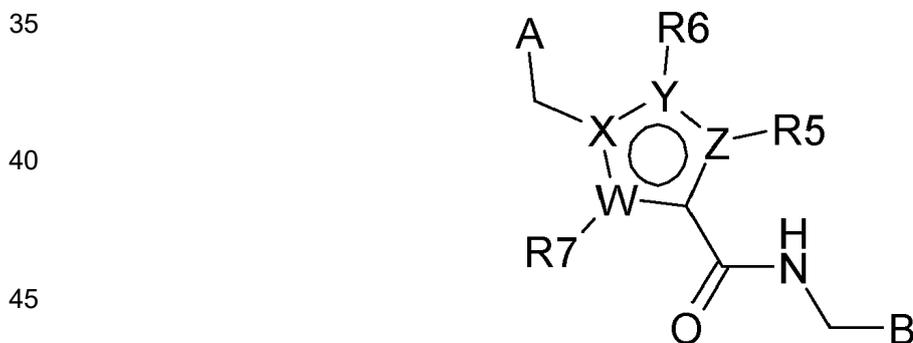
Los compuestos de la invención pueden aislarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, como las descritas anteriormente en la presente.

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

Ejemplos de métodos sintéticos que pueden usarse para preparar 4-carboximidazoles se describen en la EP 1426364 A1 ("Imidazole-derivatives as factor Xa inhibitors", p27-28).

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general I a continuación pueden prepararse usando métodos sintéticos convencionales, por ejemplo, pero no limitados a, la ruta descrita en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I) se definen de la siguiente manera:



Formula (I)

en donde

55 B es fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo<sup>b</sup>, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR<sub>8</sub>, NHCOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;

o B se selecciona de benzotiofenilo, benzofuranilo, benzomorfolinilo y un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros puede ser aromático o no aromático; y en donde dicho benzotiofenilo, dicho benzofuranilo, dicho benzomorfolinilo o dicho anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo<sup>b</sup>, alcoxi, OH, oxo, halo, CN, heteroarilo, COOR<sub>8</sub>, NHCOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;

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

R5 y R6 independientemente están ausentes o se seleccionan de H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, OH, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo N-enlazado, piperidinilo N-enlazado, morfolinilo N-enlazado, piperazinilo N-enlazado, -NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9 y CF<sub>3</sub>; en donde por lo menos uno de R5 y R6 está presente y no es H;

R7 es H;

A se selecciona de arilo y heteroarilo; en donde el arilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR10, -CONR10R11, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR10R11, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>; y el heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, OCF<sub>3</sub>, halo, CN, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR10R11, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR10, -CONR10R11 y CF<sub>3</sub>;

R8 y R9 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi, OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR10, CONR10R11, fluoro y NR10R11;

alquilo<sup>b</sup> es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 6 átomos de carbono o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3-6</sub>); el alquilo<sup>b</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxi, OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR10, CONR10R11 y fluoro;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 6 átomos de carbono;

alcoxi es un hidrocarburo lineal O-enlazado de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo ramificado O-enlazado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR10, CONR10R11, fluoro y NR10R11;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; el arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR10, -CONR10R11, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR10R11, OCF<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;

arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, -COOR10, -CONR10R11, CF<sub>3</sub> y NR10R11;

heteroarilo es un anillo aromático mono- o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros que contiene, cuando es posible, 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo seleccionados independientemente de N, NR8, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, OCF<sub>3</sub>, halo, CN, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-NR10R11, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR10, -CONR10R11 y CF<sub>3</sub>;

heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático mono- o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros del anillo seleccionados independientemente de N, NR8, S y O; en donde el heteroarilo<sup>b</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, -COOR10, -CONR10R11, CF<sub>3</sub> y NR10R11;

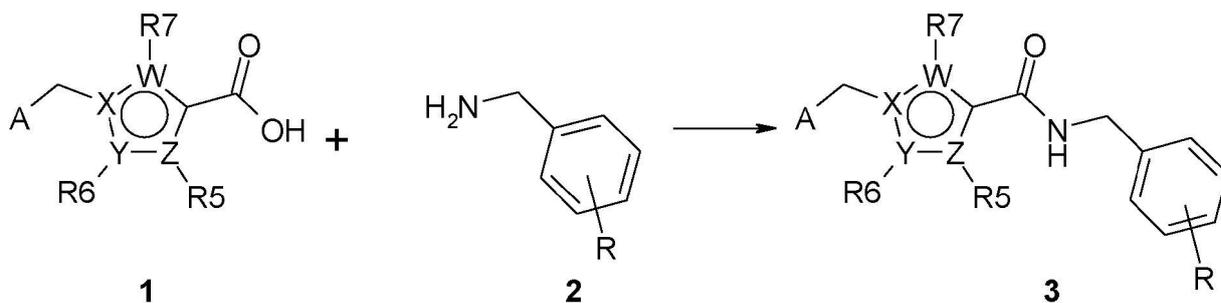
R10 y R11 se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo<sup>b</sup> y heteroarilo<sup>b</sup> o R10 y R11 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene carbono, opcionalmente que contiene un heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O, que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y que puede estar opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de oxo, alquilo, alcoxi, OH, halo y CF<sub>3</sub>;

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

En el esquema 1, la amina 2 se acopla a un ácido 1 para dar el compuesto 3. Este acoplamiento se lleva a

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

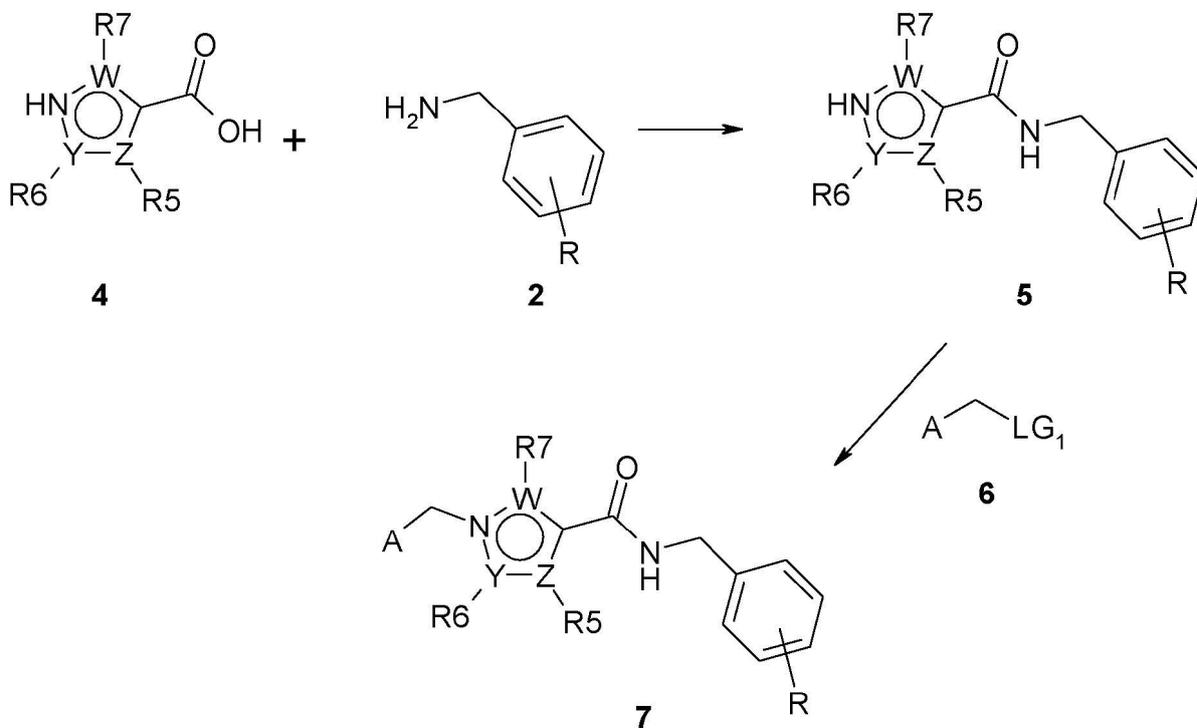
cabo típicamente usando condiciones de acoplamiento estándar como hidroxibenzotriazol y una carbodiimida, como carbodiimida soluble en agua, en presencia de una base orgánica. Otros métodos de acoplamiento estándar incluyen la reacción de ácidos con aminas en presencia de hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamino, hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio o hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio en presencia de bases orgánicas como trietilamina, diisopropiltilamina o N-metilmorfolina. Alternativamente, la formación de amida puede tener lugar a través de un cloruro de ácido en presencia de una base orgánica. Tales cloruros de ácido pueden formarse por métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo, reacción del ácido con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. Alternativamente, la formación de amida puede tener lugar mediante la activación del ácido carboxílico usando carbonil diimidazol.



Esquema 1

25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

Alternativamente, los compuestos de la invención pueden prepararse usando la ruta descrita en el Esquema 2a. El ácido 4 puede acoplarse a una amina 2 usando métodos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto 5. En un segundo paso típico, el nitrógeno del anillo heterocíclico se alquila con el compuesto 6 para dar el compuesto 7. La alquilación puede llevarse a cabo en presencia de una base como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio o hidruro de sodio, en cuyo caso el grupo saliente es un haluro o sulfonato. Alternativamente, la alquilación puede llevarse a cabo usando un alcohol en condiciones de Mitsunobu en presencia de trifenilfosfina.

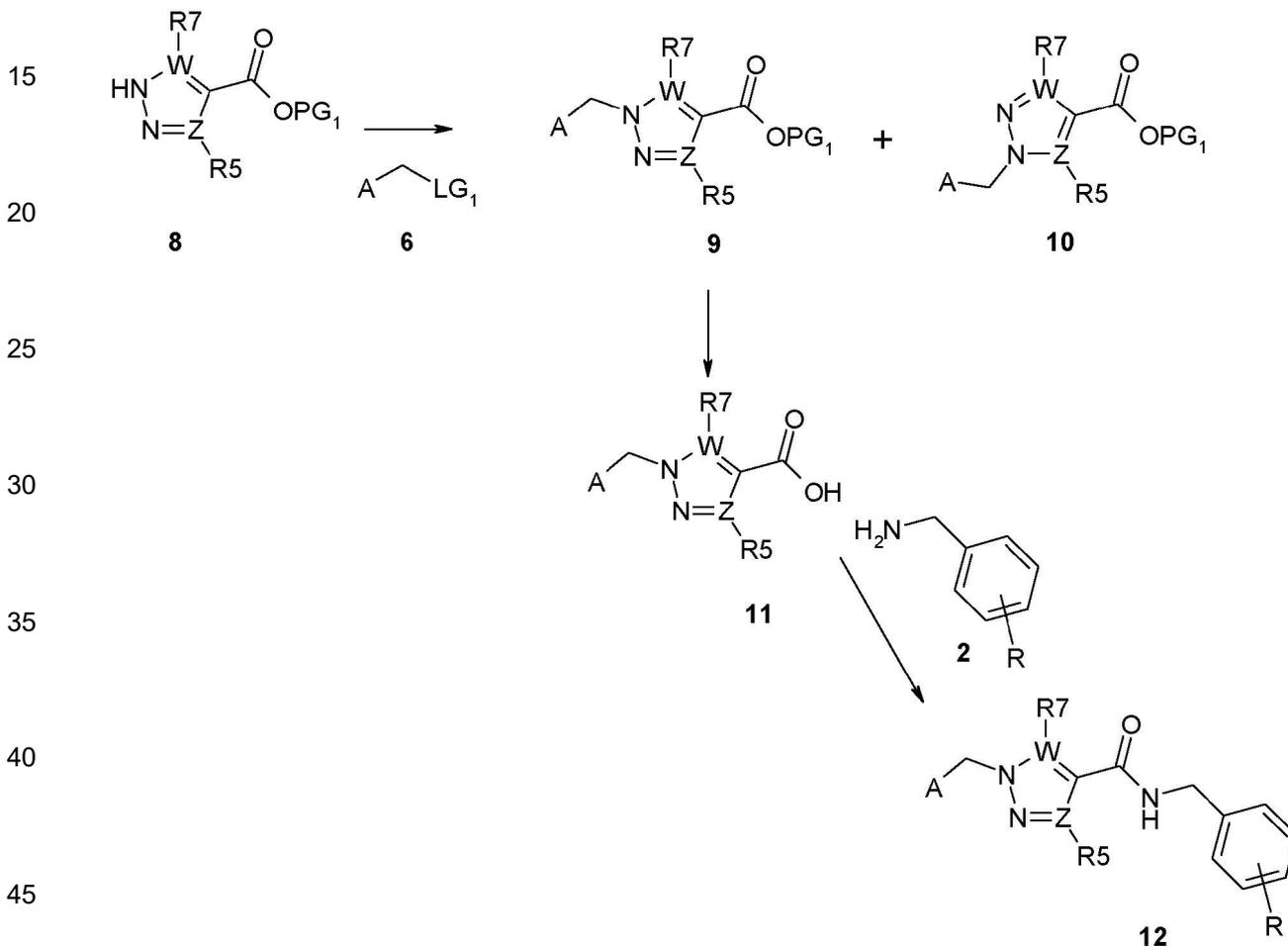


Esquema 2a

65

En una variación del Esquema 2a, los compuestos de acuerdo con la fórmula general I pueden prepararse usando la ruta descrita en el Esquema 2b. El esquema 2b difiere del esquema 2a en que la fracción Y es igual a N, por lo tanto, puede emplearse una estrategia de grupo protector y los pasos sintéticos pueden llevarse a cabo en un

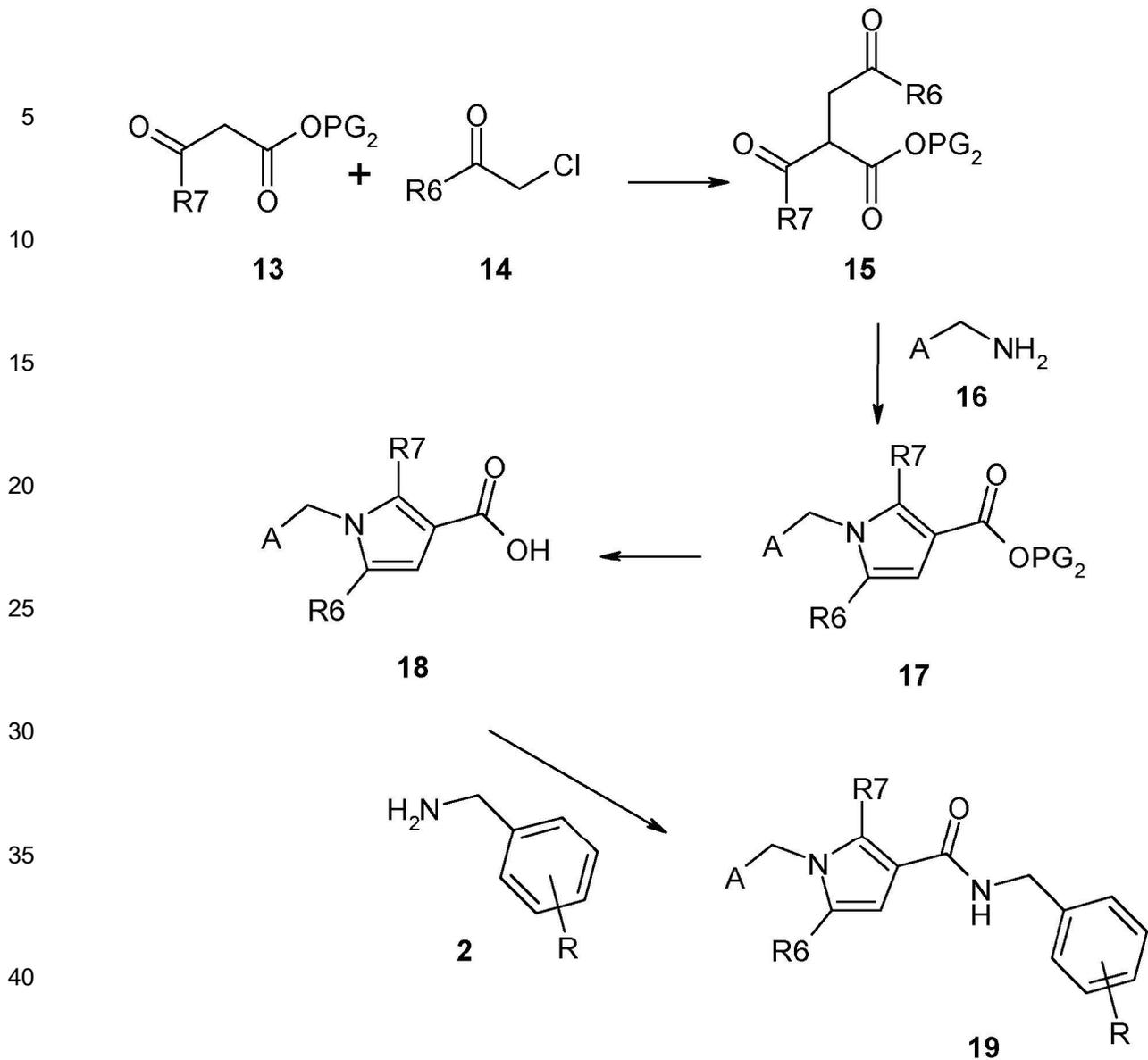
orden diferente. El ácido pirazol carboxílico, protegido como un éster (PG) como se ha descrito anteriormente, el compuesto 8, se alquila con el compuesto 6. La alquilación puede llevarse a cabo en presencia de una base como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio o hidruro de sodio en cuyo caso el grupo saliente es un haluro o sulfonato. Alternativamente, la alquilación puede llevarse a cabo usando un alcohol en condiciones de Mitsunobu en presencia de trifenilfosfina. En este caso hay dos posibles nitrógenos para que se produzca la alquilación, por lo tanto, existe la posibilidad de que se formen dos regioisómeros 9 y 10. Los compuestos 9 y 10 pueden separarse en esta etapa o en una etapa posterior en la síntesis usando métodos de separación bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por cromatografía o por cristalización fraccionada. El grupo protector del compuesto 9 se elimina por hidrólisis para dar el ácido 11 correspondiente usando métodos estándar como se ha descrito anteriormente. El compuesto 11 puede acoplarse a una amina 2 usando métodos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto 12.



Esquema 2b

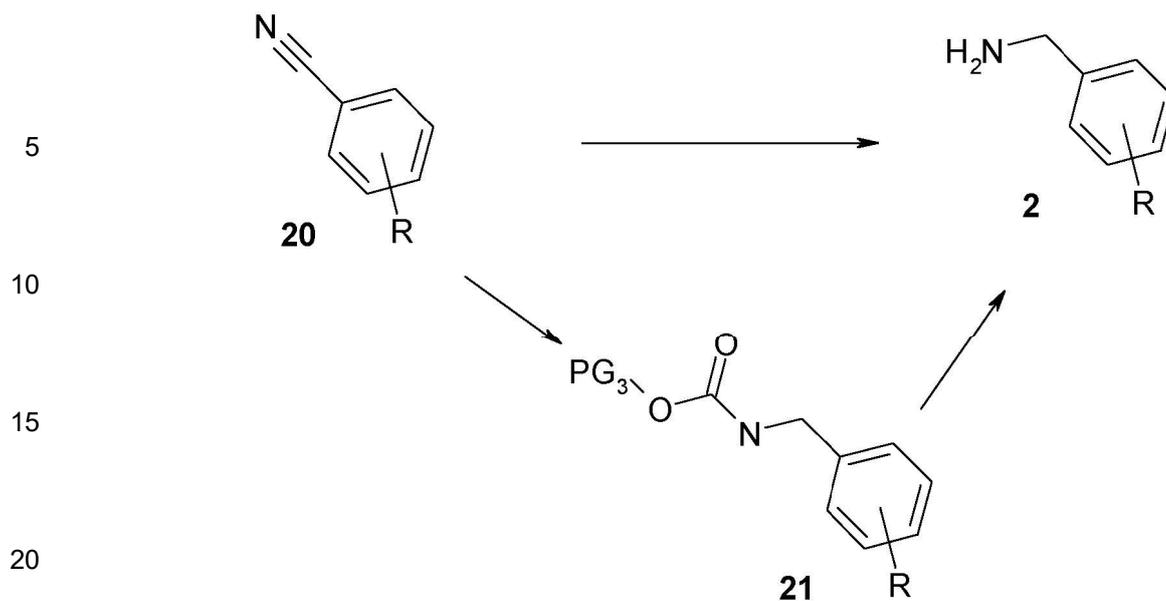
Alternativamente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse usando la ruta descrita en el Esquema 3. El pirrol 17 puede formarse en dos pasos, el primero de los cuales implica la reacción de la sal de sodio de un cetoacetato de alquilo 13, típicamente protegido con un grupo protector (PG) como se ha descrito anteriormente, con una clorocetona 14 en presencia de una base como carbonato de potasio para dar el compuesto 15 que en un segundo paso típico se hace reaccionar con la amina 16 en presencia de un ácido como, pero no limitado a, derivados de ácido sulfónico, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico para producir el compuesto 17 que en un tercer paso típico se hidroliza posteriormente al ácido 18 correspondiente usando métodos estándar como se ha descrito anteriormente. En un cuarto paso típico, el ácido 18 puede acoplarse a una amina 2 usando métodos de acoplamiento adecuados como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto 19.

60



Esquema 3

La amina, compuesto 2 puede prepararse usando métodos sintéticos convencionales, por ejemplo, pero no limitados a, las rutas descritas en el Esquema 4. El nitrilo del compuesto 20 se reduce mediante agentes reductores estándar que incluyen, pero no se limitan a, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, borohidruro de sodio y cloruro de níquel, borohidruro de sodio y cloruro de cobalto, borano, e hidrogenación catalítica sobre un catalizador como paladio, platino o níquel Raney. En algunos casos, por ejemplo, cuando el agente reductor es borohidruro de sodio o se emplea hidrogenación catalítica, es posible llevar a cabo la protección *in situ* del grupo amino resultante, por ejemplo, dando como resultado el carbamato 21, por ejemplo *tert*-butoxi carbamato. Esto puede ser útil para permitir, por ejemplo, la purificación por cromatografía del compuesto intermedio 21. El grupo protector se elimina posteriormente usando condiciones estándar como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto 2.



25 Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos en los que se usan las siguientes abreviaturas y definiciones:

aq	Solución acuosa
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
EtOAc	Acetato de Etilo
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V)
hrs	Horas
HOBt	Hidroxibenzotriazol
LCMS	Espectrometría de masas por cromatografía líquida
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
Min	Minutos
MS	Espectro de masas
NMR	Espectro de resonancia magnética nuclear – Los espectros de NMR se registraron a una frecuencia de 400MHz a menos que se indique lo contrario
Éter de Pet.	Ebullición de la fracción de éter de petróleo a 60-80°C
Ph	Fenilo
SWFI	Agua estéril para inyección
rt	temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique lo contrario. Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR se registraron en un espectrómetro Bruker (400 MHz) con referencia al solvente de deuterio y a temperatura ambiente.

Los iones moleculares se obtuvieron usando LCMS que se llevó a cabo usando una columna Chromolith Speedrod RP-18e, 50 x 4,6 mm, con un gradiente lineal del 10% al 90% de  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{MeCN}$  al 0,1% en  $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$  al 0,1% durante 13 min, caudal de 1,5 ml/min, o usando Agilent, X-Select, ácido, 5-95% de  $\text{MeCN}/\text{agua}$  durante 4 min. Los datos se recopilaron usando un espectrómetro de masas Thermofinnigan Surveyor MSQ con ionización por electropulverización junto con un sistema Thermofinnigan Surveyor LC.

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

Todos los solventes y reactivos comerciales se usaron como se recibieron.

Los nombres químicos se generaron usando software automatizado como el software Autonom proporcionado como parte del paquete ISIS Draw de MDL Information Systems o el software Chemaxon proporcionado como un componente de MarvinSketch o como un componente del IDBS E-WorkBook.

#### A. 1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona

Se disolvió alcohol 4-(clorometil)bencilico (5,0 g, 31,93 mmol) en acetona (150 ml). Se añadieron 2-hidroxipiridina (3,64 g, 38,3 mmol) y carbonato de potasio (13,24 g, 95,78 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 3 horas, después de este tiempo el solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en cloroformo (100 ml). Esta solución se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 3% de  $\text{MeOH}/97\%$  de  $\text{CHCl}_3$ , para dar un sólido blanco identificado como 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (5,30 g, 24,62 mmol, 77% de rendimiento).  
 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 238$

#### B1. 1-(4-Clorometil-bencil)-1H-piridin-2-ona

Se enfriaron 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (8,45 g, 39,3 mmol), DCM seco (80 ml) y trietilamina (7,66 ml, 55,0 mmol) en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,95 ml, 51,0 mmol) y se agitó en un baño de hielo durante 15 minutos. El baño de hielo se retiró y la agitación continuó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se repartió entre DCM (100 ml) y solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuosa saturada (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 50 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar 1-(4-clorometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (8,65 g, 36,6 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.  
 $[\text{MH}]^+ = 234,1$

#### B2. 1-(4-bromometil-bencil)-1H-piridin-2-ona

Se disolvió 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-piridin-2-ona (2,30 g, 6,97 mmol) en DCM (250 ml). A esta solución se le añadió tribromuro de fósforo (5,78 g, 21,37 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (250 ml). El filtrado se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (ac) (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco que se identificó como 1-(4-bromometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (2,90 g, 10,43 mmol, 98%).  
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277,7$

#### C. 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo

Se añadió carbonato de potasio (519 mg, 3,76 mmol) a una solución de 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (320 mg, 1,88 mmol; CAS N° 318496-66-1 (sintetizado de acuerdo con el método descrito en la WO 2012/009009)) y 1-(4-(clorometil)bencil)piridin-2(1H)-ona (527 mg, 2,26 mmol) en DMF (5 ml) y se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g, EtOAc al 0-100% en isohexanos) para proporcionar dos regioisómeros. El segundo isómero de la columna se recogió para proporcionar 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (378 mg), 1,01 mmol, 53,7% de rendimiento) como una goma incolora.  
 $[\text{MH}]^+ = 368,2$

**D. Ácido 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

A 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (3,77 g, 10,26 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se les añadió solución de NaOH 2M (15,39 ml, 30,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl 1 M (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se redujo al vacío para dar ácido 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,22 g, 3,45 mmol, 33,6% de rendimiento) como un polvo blanco.

[MH]<sup>+</sup> = 354,2

**G. [4-(4-Metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol**

Se disolvió alcohol 4-(clorometil)bencilico (5,47 g, 34,9 mmol) en acetona (50 ml). Se añadieron 4-metilpirazol (2,86 g, 34,9 mmol) y carbonato de potasio (5,07 g, 36,7 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a 60° C durante 30 horas, después de lo cual el solvente se eliminó al vacío. y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), gradiente de eluyente de EtOAc del 10 al 80% en isohexano, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco identificado como [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol (3,94 g, 18,90 mmol, 54% de rendimiento).

[MH]<sup>+</sup> = 203

**H. 1-(4-Clorometil-bencil)-4-metil-1H-pirazol**

Se disolvieron [4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-metanol (2,03 g, 10,04 mmol) y trietilamina (1,13 g, 11,54 mmol) en DCM (40 ml). A esta solución se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,26 g, 11,04 mmol) gota a gota. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (250 ml). La mezcla se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), gradiente de eluyente del 0 al 60% de EtOAc en isohexano, las fracciones se combinaron y se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco identificado como 1-(4-clorometil-bencil)-4-metil-1H-pirazol (1,49 g, 6,62 mmol, 60% de rendimiento).

[MH]<sup>+</sup> = 221, 223

**M. Éster etílico del ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

Se disolvió 1-(4-bromometil-bencil)-1H-piridin-2-ona (850 mg, 3,06 mmol) en DMF (10 ml). Se añadieron éster etílico del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (522 mg, 3,36 mmol) y carbonato de cesio (1,99 g, 6,11 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 50° C durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), gradiente de eluyente del 30% de éter de pet/70% de EtOAc a 100% de EtOAc, para proporcionar dos regioisómeros. El segundo isómero de la columna se recogió para proporcionar éster etílico del ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (480 mg, 1,36 mmol, 45% de rendimiento) como un sólido blanco.

[MH]<sup>+</sup> = 353,1

**N. Ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

Se disolvió éster etílico del ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (480 mg, 1,36 mmol) en THF (50 ml) y agua (5 ml). Se añadió hidróxido de litio (163 mg, 6,81 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 50° C durante 18 horas, después de lo cual los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo acuoso se lavó con CHCl<sub>3</sub> (150 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1M a pH 7 y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (370 mg, 1.14 mmol, 84% rendimiento).

[MH]<sup>+</sup> = 325,2

**P. Terc-butil éster del ácido (2-fluoro-3-metoxi-bencil)-carbámico**

Se disolvió 2-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (500 mg, 3,31 mmol) en metanol (40 ml). Esta solución se enfrió a 0° C. Se añadieron hexahidrato de cloruro de níquel (II) (79 mg, 0,33 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,44 g, 6,62 mmol) seguido de borohidruro de sodio (876 mg, 23,16 mmol) en porciones. La mezcla de la reacción se agitó, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. El MeOH se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (150 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac) (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice), eluyente 20% de EtOAc/80% de éter de pet, para dar un sólido blanco identificado como terc-butil éster del ácido (2-fluoro-3-metoxi-bencil)-carbámico

(540 mg, 0.2 mmol, 64% de rendimiento).  
[MH]<sup>+</sup> = 255,8

#### Q. Clorhidrato de 2-fluoro-3-metoxi-bencilamina

Se disolvió terc-butyl éster del ácido (2-fluoro-3-metoxi-bencil)-carbámico (600 mg, 2,35 mmol) en HCl 4M en dioxano (40 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido amarillo pálido identificado como clorhidrato de 2-fluoro-3-metoxi-bencilamina (414 mg, 2,17 mmol, rendimiento del 92%).

[MH]<sup>+</sup> = 155,9

#### T. 4-etil 3-aminopirazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo

Al éster etílico del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (250 mg, 1,61 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (352 mg, 1,61 mmol) y diisopropiltilamina (702 µl, 521 mg, 4,03 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con DCM, se añadió agua, se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida proporcionó 4-etil 3-aminopirazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo como un sólido blanco (122 mg, 30% de rendimiento).

[MH]<sup>+</sup> = 256,2

#### U. 3-acetamido-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-etil-3-aminopirazol-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y cloruro de acetilo se agitó a 0° C y luego se calentó a reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de acetilo se eliminó al vacío. Se añadió agua y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó para proporcionar 3-acetamido-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco (46 mg). El filtrado acuoso se extrajo con DCM (4 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un cultivo adicional de 3-acetamido-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (48 mg) (rendimiento global 94 mg, 99%).

[MH]<sup>+</sup> = 197,8

#### V. Éster del ácido 5-dimetilamino-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió éster del ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 6,45 mmol) en metanol (200 ml) y la solución se purgó con nitrógeno. Se añadió formaldehído (37% en peso, 4,5 ml, 21,18 mmol) seguido de 10% Pd/C (1,0 g). La mezcla de la reacción se agitó en un hidrogenador Parr a 10 psi durante 18 horas. La mezcla de la reacción se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador y el residuo se lavó con metanol (200 ml) y agua (20 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío. El residuo bruto se trituró con metanol/éter dietílico y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1,1 g, 6,00 mmol, 93% de rendimiento).

[MH]<sup>+</sup> = 183,7

#### Ejemplos de referencia

Los ejemplos de referencia A a G corresponden a los ejemplos 1, 2, 3, 41, 77, 83 y 126 de nuestra solicitud en trámite PCT/GB2015/053615 (WO2016/083820)

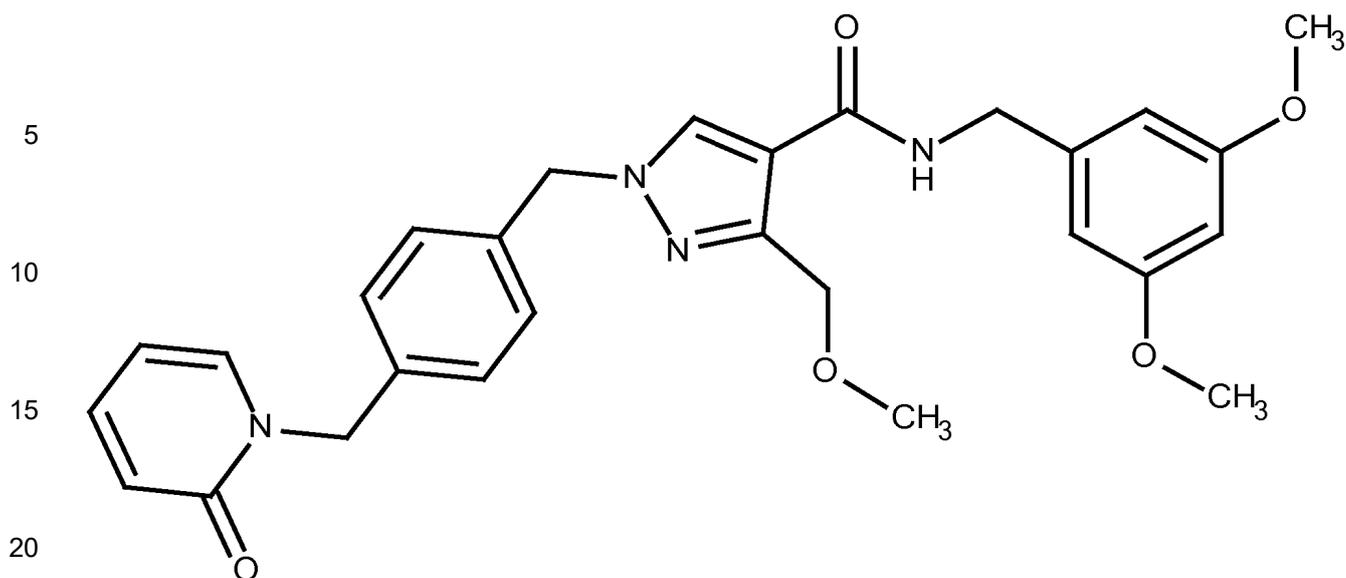
El ejemplo de referencia H corresponde al ejemplo 88 de nuestra solicitud en trámite PCT/GB2015/053615 (WO2016/083820)

Los ejemplos de referencia I y J son análogos de los ejemplos 7 y 27 de la WO2103/111108.

El ejemplo de referencia K es un análogo del ejemplo 79 de la presente solicitud.

#### Ejemplo de referencia A

**N-(3,5-Dimetoxibencil)-3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

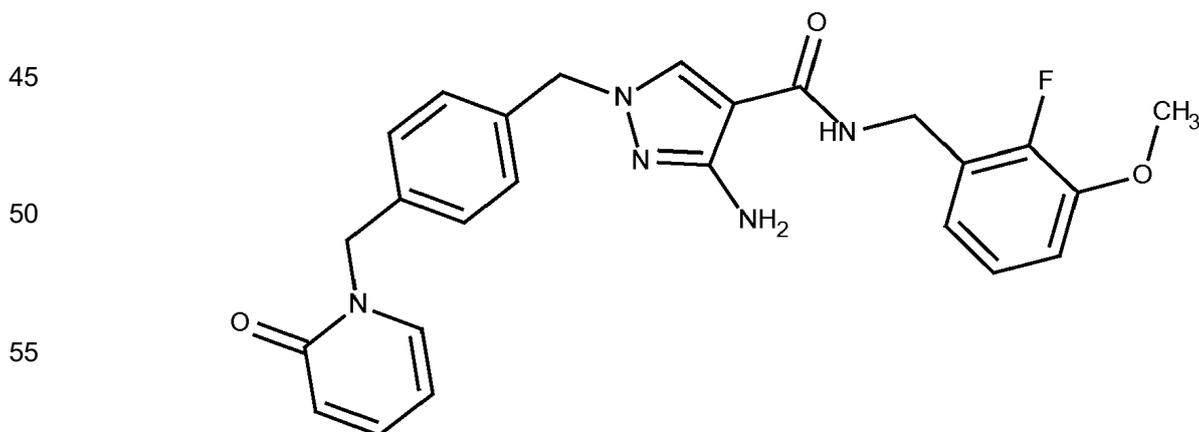


25 A una mezcla de ácido 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (80 mg, 0,226 mmol), (3,5-dimetoxifenil)metanamina (45,4 mg, 0,272 mmol) y HATU (95 mg, 0,249 mmol) en DCM anhidro (1,5 ml) y DMF anhidro (0,3 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (99 µl, 0,566 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida cargando en DCM, eluyendo con un gradiente del 1 al 10% MeOH (que contenía el 0,3% de NH<sub>3</sub>)/DCM para permitirse una goma. Esto se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml) y se añadió agua (3 ml), formando un precipitado. Esto se sonicó, luego se filtró y se secó al vacío para proporcionar N-(3,5-dimetoxibencil)-3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida (76 mg, 0,150 mmol, 66,1% de rendimiento) como un sólido pegajoso de color amarillo pálido.

30 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3.20 (3H, s), 3.71 (6H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.37 (1H, t, J = 2.3Hz), 6.40 (1H, dd, J = 9.2, 1.4Hz), 6.44 (2H, d, J = 2.3Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.1, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 5.9Hz).  
35 [MH]<sup>+</sup> = 503.3

#### Ejemplo de referencia B

40 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]1-1H-pirazol-4-carboxílico



60 Se disolvió ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (75 mg, 0,23 mmol) en DCM (20 ml) y DMF (1 ml). Esta solución se enfrió a 0° C. Se añadió clorhidrato de 2-fluoro-3-metoxibencilamina (53 mg, 0,28 mmol) seguido de HOBt (34 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (70 mg, 0,69 mmol). Luego se añadió carbodiimida soluble en agua (53 mg, 0,28 mmol). La mezcla de la reacción se agitó, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La mezcla se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac) (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó

65

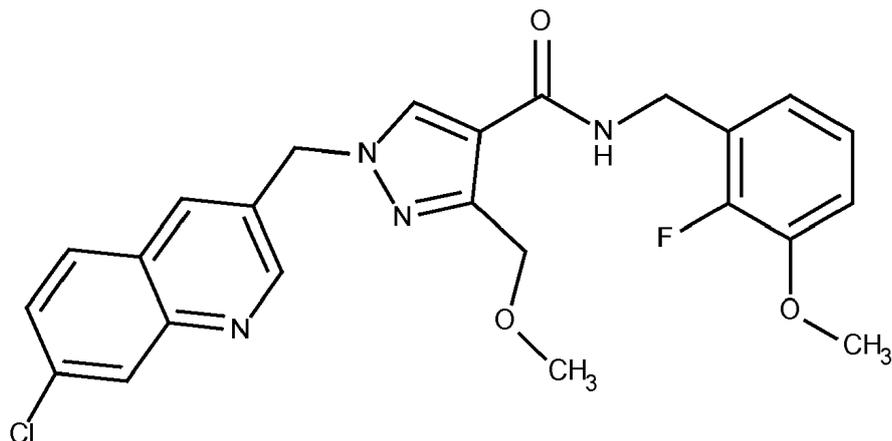
por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 4% de MeOH/96% de CHCl<sub>3</sub>, para dar un sólido blanco identificado como 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]1-1H-pirazol-4-carboxílico (92 mg, 0,20 mmol, 86% de rendimiento).

[MH]<sup>+</sup> = 462,2

<sup>1</sup>H NMR: (d6-DMSO) δ: 3.82 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 0.7Hz), 6.86-6.87 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.6Hz), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.9Hz).

### Ejemplo de referencia C

#### 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico



#### **(7-cloro-quinolin-3-il)-metanol**

Se disolvió ácido 7-cloroquinolina-3-carboxílico (500 mg, 2,4 mmol) en THF anhidro (20 ml) y se enfrió a -20° C. A esta solución se le añadió trietilamina (1,0 ml, 7,23 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,38 ml, 2,9 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -20° C durante 20 min y luego se vertió en una solución de borohidruro de sodio (731 mg, 19 mmol) en agua (2 ml) a 0° C. La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía sobre sílice, eluyendo con EtOAc/Éter de Pet. para proporcionar (7-cloro-quinolin-3-il)-metanol como un sólido blanquecino, 134 mg, 29% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 194,1

#### **3-bromometil-7-cloro-quinolina**

Se disolvió (7-cloro-quinolin-3-il)-metanol (134 mg, 0,692 mmol) en DCM (5 ml). Se añadió PBr<sub>3</sub> (65 µl, 0,692 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la finalización, la mezcla de la reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> diluida (ac) (10 ml). Las capas se separaron y el orgánico se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo identificado como 3-bromometil-7-cloro-quinolina (78 mg, rendimiento 44%).

[MH]<sup>+</sup> = 257,6

#### **Éster metílico del ácido 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico**

Se recogió 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (51 mg, 0,304 mmol; CAS N° 318496-66-1 (sintetizado de acuerdo con el método descrito en la WO 2012/009009)) en DMF (2 ml) y se trató con carbonato de potasio (84 mg, 0,608 mmol) y 3-bromometil-7-cloro-quinolina (78 mg, 0,304 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (60 ml) y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía, eluyendo con EtOAc/Éter de Pet. para proporcionar dos productos isoméricos. El producto de ejecución más rápida se identificó como el regioisómero no deseado. El producto de ejecución más lenta proporcionó un aceite amarillo y se identificó como éster metílico del ácido 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (53 mg, 50% de rendimiento).

[MH]<sup>+</sup> = 345,8

#### **Ácido 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico**

Al éster metílico del ácido 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (53 mg, 0,153 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió hidróxido de sodio (61 mg, 1,53 mmol) y la reacción se calentó a reflujo vigoroso durante 4,5 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (5 ml), se ajustó a pH 3,6 con HCl 2M y se extrajo con 90% de cloroformo/10% de alcohol isopropílico (6 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío ácido para dar ácido 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de un sólido amarillo pálido (50 mg, 98% de rendimiento).  
[MH]<sup>+</sup> = 332

#### 2-fluoro-3-metoxibencilamida del ácido 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se recogió ácido 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (25 mg, 0,075 mmol) en DCM (5 ml) a 0° C. A la solución se le añadió trietilamina (52 µl, 0,377 mmol), HOBt (12 mg, 0,09 mmol) y carbodiimida soluble en agua (20 mg, 0,106 mmol). Después de 15 minutos, se añadió clorhidrato de 2-fluoro-3-metoxi-bencilamina (14 mg, 0,075 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. La reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml) seguido de agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con metanol al 6%/DCM al 94% para dar un sólido blanco (16 mg, rendimiento del 45%) identificado como 2-fluoro-3-metoxibencilamida del ácido 1-(7-cloro-quinolin-3-ilmetil)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico.

[MH]<sup>+</sup> = 469

<sup>1</sup>H NMR (DMSO): 3.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.1Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.2Hz)

#### Ejemplo de referencia D

#### 3-fluoro-4-metoxi-piridina-2-carbonitrilo

A un vial de microondas grande, se añadió cianocobre (1,304 g, 14,56 mmol) a una solución de 2-bromo-3-fluoro-4-metoxipiridina (1 g, 4,85 mmol) en DMF (5 ml). El vial de reacción se selló y se calentó a 100° C durante 16 h. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La suspensión espesa se sonicó y requirió agua adicional (40 ml) y EtOAc (2 x 50 ml) con sonicación para descomponer el sólido precipitado. Las capas combinadas se filtraron a través de un tapón de celite y la capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido verde pálido identificado como el compuesto deseado 3-fluoro-4-metoxi-piridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,578 mmol, 12% de rendimiento)

#### Terc-butil éster del ácido (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbámico

Se disolvió 3-fluoro-4-metoxi-piridina-2-carbonitrilo (100 mg, 0,578 mmol) en metanol anhidro (10 ml, 247 mmol) y se añadió hexahidrato de cloruro de níquel (14 mg, 0,058 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (255 mg, 1,157 mmol). La solución verde pálido resultante se enfrió en un baño de sal de hielo a -5° C y luego se añadió borohidruro de sodio (153 mg, 4,05 mmol) en porciones manteniendo la temperatura de reacción ~0° C. La solución marrón profunda se dejó agitar a 0° C y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de la reacción se evaporó hasta la sequedad a 40° C para proporcionar un residuo negro que se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio (10 ml). Se formó una emulsión para separar los orgánicos por medio de un cartucho separador de fases y se concentró. El líquido bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano para proporcionar el compuesto del título, terc-butil éster del ácido (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbámico como un aceite amarillo claro (108 mg, 62% de rendimiento)

[MH]<sup>+</sup> = 257

#### Sal de clorhidrato de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina

Se recogió terc-butil éster del ácido (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-carbámico (108 mg, 0,358 mmol) en alcohol iso-propílico (1 ml) y luego se añadió HCl (6N en alcohol iso-propílico) (1 ml, 0,578 mmol) a temperatura ambiente y se dejó agitar a 40° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y luego se trituró con éter, se sonicó y luego se decantó para dar un sólido de color crema (75 mg, 55% de rendimiento) identificado como sal de clorhidrato de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina.

[MH]<sup>+</sup> = 157

#### (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se suspendieron ácido 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (75

mg, 0,212 mmol), sal de clorhidrato de C-(3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-il)-metilamina (49 mg, 0,212 mmol) y HATU (89 mg, 0,233 mmol) en DCM anhidro (3 ml) a lo que se añadió trietilamina (177  $\mu$ l, 1,270 mmol), se sonicó y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se inactivó con solución de cloruro de amonio (5 ml). Se obtuvo un sólido blanquecino que se sonicó, se filtró a presión reducida, se lavó con agua y luego se colocó en el horno de vacío a 40° C durante la noche. El material bruto se purificó por cromatografía eluyendo con (1% de amoniaco-metanol)/DCM para proporcionar la (3-fluoro-4-metoxi-piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido blanco (67 mg, 64% de rendimiento)

[MH]<sup>+</sup> = 492

NMR (d<sup>6</sup>-DMSO)  $\delta$ : 3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2Hz), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.4Hz)

### Ejemplo de referencia E

#### Ácido 6-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoico

A una suspensión de ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico (10 g, 58,8 mmol) en ácido acético (50 ml) y agua (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromo (6,06 ml, 118 mmol) gota a gota. La reacción se calentó luego a 60° C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado blanco se filtró. El sólido se lavó con agua (200 ml) e iso-hexano (50 ml) para dar ácido 6-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoico como un sólido blanco, 12,098 g, 82% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 249/251

#### (6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol

A una solución agitada de ácido 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzoico (4,13 g, 16,58 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 4-metilmorfolina (1,914 ml, 17,41 mmol) y luego cloroformiato de isobutilo (2,15 ml, 16,58 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de la reacción se filtró para eliminar cualquier sal generada, el sólido se lavó con THF adicional (10 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se enfriaron a 0° C en un baño de hielo y luego se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,659 g, 17,41 mmol) en agua fría (10 ml) en una porción (desprendimiento de gas), luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de la reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de HCl 1M (30 ml) hasta que se obtuvo un pH ácido. El producto se extrajo en éter dietílico (150 ml). La capa orgánica se lavó luego con NaOH 2M (2 x 100 ml) para eliminar el ácido carboxílico inicial, luego se acidificó mediante lavado con HCl 1M (100 ml), seguido de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el solvente al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc al 0-50%/iso-hexano para proporcionar (6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol como un aceite incoloro, 1,37 g, 50% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 217/219

#### 1-bromo-2-clorometil-3-fluoro-4-metoxi-benceno

Se trató una solución de (6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol (500 mg, 2,127 mmol) en DCM anhidro (4 ml) con trietilamina (415  $\mu$ l, 2,98 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo. (214  $\mu$ l, 2,77 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se repartió entre DCM (50 ml) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (40 ml). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con DCM adicional (40 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía eluyendo con un gradiente del 0 al 30% de EtOAc/iso-hexano para proporcionar 1-bromo-2-clorometil-3-fluoro-4-metoxibenceno (468 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco.

#### 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona

A una solución de 1-bromo-2-clorometil-3-fluoro-4-metoxi-benceno (460 mg, 1,815 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió ftalimida de potasio (403 mg, 2,178 mmol) y la mezcla se calentó a 90° C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (3 x 35 ml), salmuera (35 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró hasta un sólido amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente del 0 al 50% de EtOAc/iso-hexano. El producto deseado 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona se aisló como agujas blancas, 372 mg, 56% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 364.0/366.0

#### 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamina

Se trató una suspensión de 2-(6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-isoindol-1,3-diona (0,368 g, 1,011 mmol) en metanol (7,5 ml) con hidrato de hidrazina (0,064 ml, 1,314 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo

durante 5 h. La mezcla en bruto se cargó directamente en una columna SCX (8 g), se lavó con MeOH y se eluyó con 1% de NH<sub>3</sub>/MeOH para dar 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamina (204 mg, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo

[MH]<sup>+</sup> = 233.9/235.9

5 **6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

10 Se cargó un matraz de 25 ml con ácido 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1 (2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (130 mg, 0.368 mmol), (6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamina (86 mg, 0.368 mmol), HATU (154 mg, 0.405 mmol), DCM anhidro (3 ml) y DMF anhidro (0,5 ml). Se añadió N,N-disopropiletilamina (160 µl, 0,920 mmol) y se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en MeOH (4 ml), luego se purificó por SCX, lavando con MeOH, eluyendo con 1% de NH<sub>3</sub>/MeOH. El residuo se purificó adicionalmente por cromatografía eluyendo con un gradiente del 0 al 10% MeOH (que contenía un 0,3% de NH<sub>3</sub>)/DCM para proporcionar 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (191 mg, 89% de rendimiento) como una espuma blanca.

15 [MH]<sup>+</sup> = 569,2/571,2

20 **6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico**

25 A una solución desgasificada de dicianozinc (24,13 mg, 0,205 mmol) y 6-bromo-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (90 mg, 0,158 mmol) en dimetilacetamida (1,2 ml) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18,26 mg, 0,016 mmol) y la mezcla se calentó a 110° C durante la noche. La mezcla se purificó por cromatografía eluyendo con un gradiente del 0 al 10% (0,3% de NH<sub>3</sub>/MeOH)/DCM para dar 6-ciano-2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico como una espuma de color amarillo pálido, 21 mg, 25% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 516.3

30 <sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) δ: 3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.5Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.2Hz)

35 **Ejemplo de referencia F**

**2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-benzaldehído**

40 A un matraz enfriado con hielo salado que contenía metanol (8 ml, 198 mmol) se le añadió lentamente hidruro de sodio (1,318 g, 33,0 mmol). Una vez que se hubo completado la adición, se retiró el baño de enfriamiento y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. En un segundo recipiente (matraz de 250 ml), se disolvió 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído (5 g, 27,5 mmol) en una mezcla de metanol anhidro (60 ml, 1483 mmol) y THF (25 ml, 305 mmol) y calentado a 60° C. Mientras que, a 60° C, se añadía la solución de metóxido de sodio lentamente a la mezcla de la reacción. Una vez que se hubo completado la adición, la mezcla de la reacción se dejó calentar a 60° C durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido amarillo brillante que se inactivó con agua (100 ml), se sonicó y luego se dejó agitar durante 30 minutos. El sólido amarillo resultante se filtró, se lavó con agua y luego se dejó secar a presión reducida antes de transferir a un horno de vacío a 40° C durante la noche. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano para proporcionar el compuesto deseado 2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-benzaldehído como un sólido blanquecino, 3,19 g, 61% de rendimiento.

50 [MH]<sup>+</sup> = 189/191

**2-cloro-3-difluorometil-1-fluoro-4-metoxi-benceno**

55 Se disolvió 2-cloro-3-fluoro-6-metoxi-benzaldehído (2 g, 10,61 mmol) en DCM anhidro (30 ml, 466 mmol) en un globo lleno de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo salado. A la solución se le añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminosulfuro (4,20 ml, 31,8 mmol) para formar una solución amarilla. La reacción se agitó a 0° C durante 5 minutos y luego se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se inactivó lentamente en hidrogenocarbonato de sodio saturado (100 ml), la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml) y se secó usando un cartucho de separación de fases. El solvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite naranja, que se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano. el 2-cloro-3-difluorometil-1-fluoro-4-metoxibenceno (1,0 g, 43% de rendimiento) se aisló como un aceite amarillo pálido que se solidificó en reposo.

**2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzonitrilo**

65 Se disolvió 2-cloro-3-difluorometil-1-fluoro-4-metoxibenceno (1 g, 4,75 mmol) en dimetilacetamida anhidra

(7 ml, 74,7 mmol) a la que se añadió dicianozinc (0,558 g, 4,75 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla de la reacción durante 20 minutos, luego, se añadieron tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (0,087 g, 0,095 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) complejados con diclorometano (0,139 g, Se añadieron 0,190 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 150° C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de la reacción se inactivó en agua (100 ml) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano para proporcionar 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-benzonitrilo (182 mg, 17% de rendimiento) como un sólido marrón.

[MH]<sup>+</sup> = 202,1

#### Terc-butil éster del ácido (2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencil)-carbámico

Se disolvió 2-(difluorometil)-6-fluoro-3-metoxi-benzonitrilo (182 mg, 0,778 mmol) en metanol anhidro (5 ml, 124 mmol) al que se añadió hexahidrato de cloruro de níquel (19 mg, 0,078 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (343 mg, 1.556 mmol). La solución verde pálido resultante se enfrió en un baño de hielo salado a -5° C y luego se añadió borohidruro de sodio (206 mg, 5,45 mmol) en porciones, manteniendo la temperatura de la reacción a ~0° C. La solución marrón profunda se dejó agitar a 0° C y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y luego se repartió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml). El acuoso se volvió a extraer con DCM (2 x 10 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron usando un cartucho de separación de fases y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/iso-hexano para dar terc-butil éster del ácido (2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencil)-carbámico como un sólido blanco ceroso (158 mg, rendimiento del 63%).

[MNa]<sup>+</sup> = 328

#### Clorhidrato de 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencilamina

Se recogió terc-butil éster del ácido (2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencil)-carbámico (158 mg, 0,492 mmol) en alcohol isopropílico (1 ml) y luego se añadió HCl (6N en alcohol isopropílico) (1 ml, 0,778 mmol) y se agitó a 40° C durante 1 hora. Se formó un precipitado blanquecino y se recogió por filtración al vacío y se lavó con alcohol isopropílico (1 ml) para dar el producto deseado clorhidrato de 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencilamina como un sólido blanquecino (43 mg, 22% de rendimiento).

[MH]<sup>+</sup> = 206

#### 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

Se suspendieron ácido 3-(metoximetil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (58 mg, 0,162 mmol), clorhidrato de 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencilamina (40,2 mg, 0,163 mmol) y HATU (68,3 mg, 0,180 mmol) en DCM anhidro (3 ml) a lo que se añadió trietilamina (91 µl, 0,653 mmol), se sonicó y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se inactivó con solución de cloruro de amonio (5 ml), dando como resultado un sólido marrón pálido que se dejó agitar a temperatura ambiente durante el fin de semana. El sólido se filtró a presión reducida, se lavó con agua, se secó a presión reducida y luego se colocó en el desecador a 50° C durante 3 horas. El producto deseado, 2-difluorometil-6-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico, (74 mg, 83% de rendimiento) se asiló como un sólido cremoso que fluye libremente.

[MH]<sup>+</sup> = 541.2

NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) δ 3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2Hz), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.08 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.22 (1H, s)

#### Ejemplo de referencia G

##### 5-bromometil-2-fluoro-piridina

Se disolvió 2-fluoro-5-metilpiridina (5,0 g, 45 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 ml). A esta solución se le añadió N-bromosuccinimida (9,61 g, 54 mmol) y azobisisobutironitrilo (739 mg, 4,5 mmol). La reacción se agitó a reflujo (95° C) durante 5 horas, luego la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x 20 ml), agua (1 x 20 ml), seguido de salmuera (1 x 20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de papel PS y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice), eluyendo con EtOAc al 10%, Éter de Pet. al 90%, para dar un aceite incoloro identificado como 5-bromometil-2-fluoro-piridina, 5,9 g, 69% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 191.876

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 4.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 3.0Hz), 7.84 (1H, td, J = 7.8, 2.6Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.2Hz)

**Éster etílico del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico**

Se disolvió 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,57 g, 7,53 mmol) en DMF (20 ml), se añadieron 5-bromometil-2-fluoro-piridina (1,3 g, 6,84 mmol) y carbonato de cesio (6,69 g, 20,53 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 50° C durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), esta solución se lavó con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de papel PS y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice), eluyendo con Éter de Pet. al 85%, EtOAc al 15% para dar un sólido espumoso blanco (1,26 g, 58% de rendimiento) identificado como éster etílico del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico.

[MMeCN]<sup>+</sup> = 358,75

**Ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico**

Se disolvió éster etílico del ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,26 g, 3,97 mmol) en THF (50 ml) y luego se añadieron agua (5 ml) e hidróxido de litio (476 mg, 19,86 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 50° C durante 18 horas, después de lo cual el solvente se concentró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo y se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1 x 30 ml) seguido de salmuera (1 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron a través de papel PS y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice), eluyendo con MeOH al 3%, CHCl<sub>3</sub> al 97%, para dar un aceite incoloro identificado como ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico, 946 mg, 82% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 289,82

**Ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico**

Se disolvió ácido 1-(6-fluoro-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1,04 mmol) en dioxano (25 ml) y pirrolidina (2 ml) y la mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 18 h. Tras la finalización la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), esta solución se lavó con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró a través de papel PS y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía eluyendo con AcOH al 1%, MeOH al 9%, CHCl<sub>3</sub> al 90% para dar un sólido espumoso blanco (267 mg, 76% de rendimiento) identificado como ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico.

[MH]<sup>+</sup> = 340,72

**2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico**

Se combinaron clorhidrato de 2-fluoro-3-metoxi-bencilamina (56 mg, 0,294 mmol) y ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (100 mg, 0,294 mmol) y se recogieron en DCM (10 ml) a 0° C. A la solución se le añadió HOBt (48 mg, 0,353 mmol), trietilamina (205 µl, 1,469 mmol) y carbodiimida soluble en agua (79 mg, 0,411 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía eluyendo con MeOH/DCM para proporcionar el producto deseado 2-fluoro-3-metoxi-bencilamida del ácido 1-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilmetil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido blanco, 95 mg, 68% de rendimiento.

[MH]<sup>+</sup> = 478,0

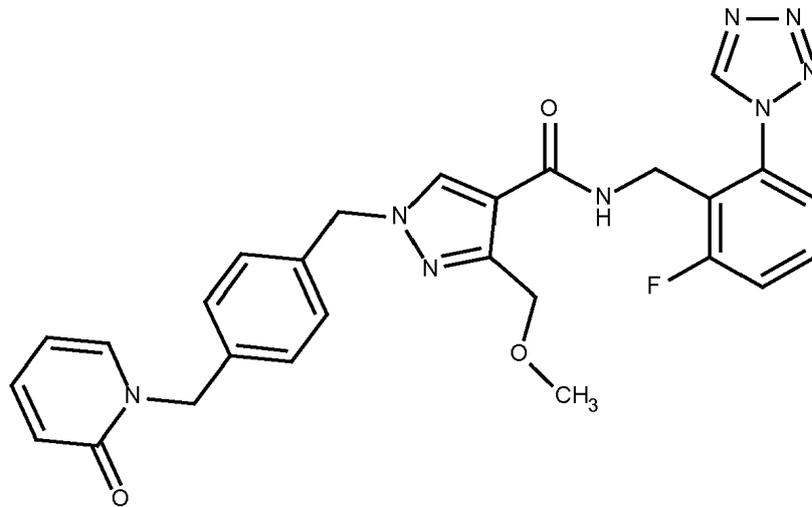
<sup>1</sup>H NMR (DMSO) δ: 1.90-1.94 (4H, m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.26 (2H, s), 6.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.36 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.74 (1H, t, J = 5.8Hz)

**EJEMPLO DE REFERENCIA H****N-{{[2-Fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-{{4-{{(2-oxopiridin-1-il)metil}fenil}metil}pirazol-4-carboxamida**

5

10

15



20

$[M+H]^+ = 529.3$

$^1H$  NMR: (d<sub>6</sub>-DMSO) 3.18 (3H, s), 4.26 (2H, d, J = 5.0Hz), 4.42 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.19-6.23 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 6.8, 1.8Hz), 8.11 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.84 (1H, s)

25

IC<sub>50</sub> (PKal humano) = 1.1 nM

IC<sub>50</sub> (KLK1 humano) => 40,000 nM

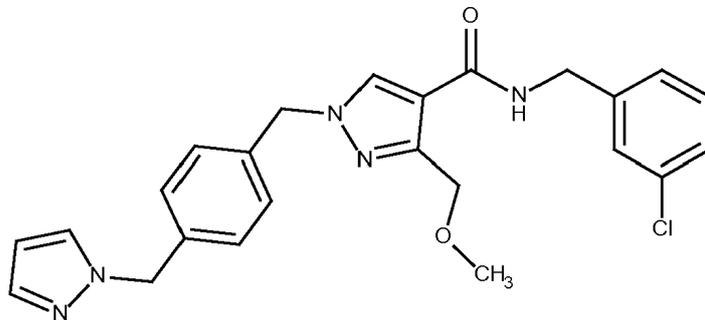
**Ejemplo de referencia I**

30

Un análogo del ejemplo 7 de la WO 2013/111108

35

40



45

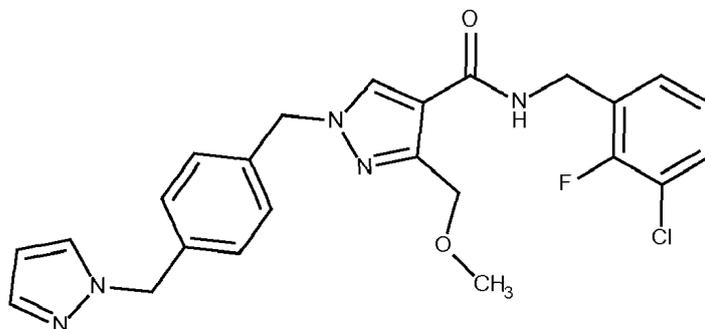
**Ejemplo de referencia J**

Un análogo del ejemplo 27 de la WO 2013/111108

50

55

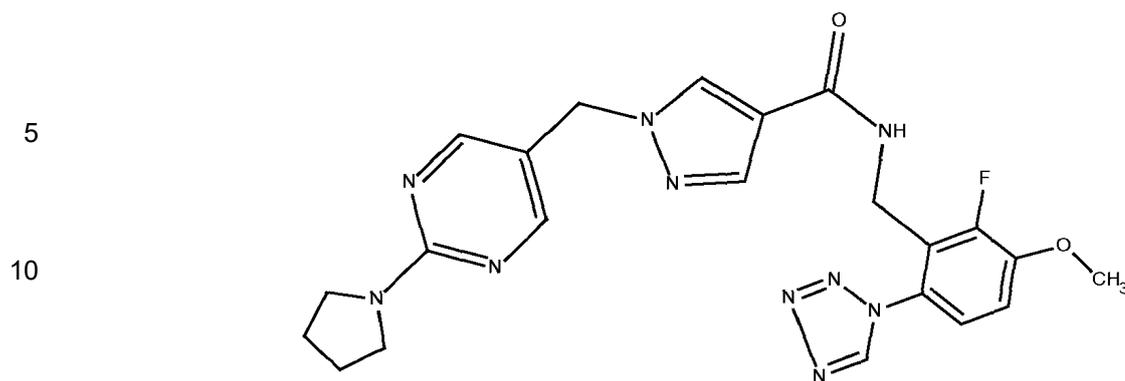
60



**Ejemplo de referencia K**

65

Un análogo del ejemplo 79 de la presente solicitud.

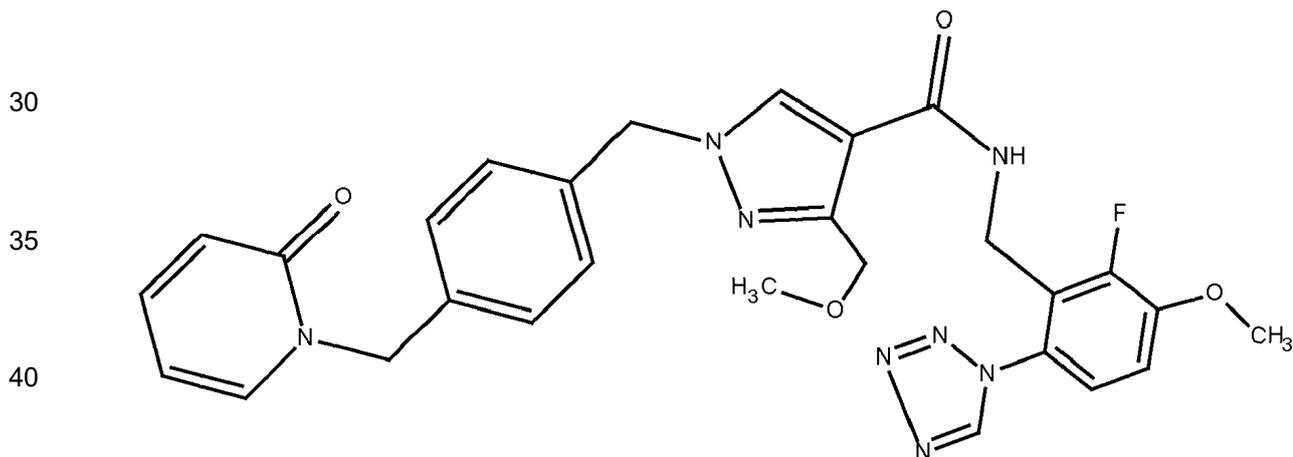


### Ejemplos

20 Los ejemplos de la presente invención son los ejemplos 6, 22, 30, 39, 43, 77 y 86. Todos los demás ejemplos se proporcionan con propósitos de referencia.

### EJEMPLO 39

25 **N-([2-Fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazo)-1-il]fenil]metil)-3-(metoximetil)-1-([4-(2-oxopiridin-1-il]metilfenil]metil)pirazol-4-carboxamida**



#### 45 A. Éster metílico del ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-2-fluoro-3-metoxibenzoico

50 Se disolvió 6-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoato de metilo (2,0 g, 7,6 mmol) en dioxano (50 ml). Se añadieron carbamato de *terc*-butilo (980 mg, 8,4 mmol), 4,5-bis(difenilfosfeno)-9,9-dimetilxanteno (440 mg, 0,76 mmol), acetato de paladio (II) (171 mg, 0,76 mmol) y carbonato de cesio (4,95 g, 15,2 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100° C durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con EtOAc (50 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente EtOAc al 10%, Éter de Pet. al 90% para dar un aceite amarillo que se solidificó al reposar y se identificó como éster metílico del ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-2-fluoro-3-metoxibenzoico (2,09 g, 6,97 mmol, 92%).

#### 55 B. *terc*-butil éster del ácido (3-fluoro-2-hidroximetil-4-metoxi-fenil)-carbámico

60 Se disolvió éster metílico del ácido 6-terc-butoxicarbonilamino-2-fluoro-3-metoxibenzoico (480 mg, 1,6 mmol) en THF (50 ml) y se enfrió a 0° C bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución 2M de borohidruro de litio en THF (1,6 ml, 3,21 mmol). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añadió lentamente cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla de la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente EtOAc al 60%, éter de pet. al 40% para dar un sólido blanco identificado como *terc*-butil éster del ácido (3-fluoro-2-hidroximetil-4-metoxi-fenil)-carbámico (426 mg, 1,57 mmol, 98%).

65

[MH]<sup>+</sup> = 277,7

**C. (6-Amino-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol**

5 Se disolvió terc-butil éster del ácido (3-fluoro-2-hidroximetil-4-metoxi-fenil)-carbámico (426 mg, 1,57 mmol) en HCl 4M en dioxano (50 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío para dar un sólido blanco identificado como (6-amino-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol (320 mg, 1,54 mol, 98%).

**D. (2-fluoro-3-metoxi-6-tetrazol-1-il-fenil)-metanol**

10 Se disolvió (6-amino-2-fluoro-3-metoxi-fenil)-metanol (320 mg, 1,54 mmol) en ácido acético (20 ml). Se añadieron ortoformiato de trimetilo (491 mg, 4,62 mmol) y azida de sodio (301 mg, 4,62 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de la reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x 100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente EtOAc al 60%, éter de pet. al 40% para dar un aceite amarillo identificado como (2-fluoro-3-metoxi-6-tetrazol-1-il-fenil)-metanol (160 mg, 0,71 mmol, 46%).

[M+H]<sup>+</sup> = 225,2

**E. 1-(2-bromometil-3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-tetrazol**

20 Se disolvió (2-fluoro-3-metoxi-6-tetrazol-1-il-fenil)-metanol (160 mg, 0,71 mmol) en diclorometano (50 ml). A esta solución se le añadió tribromuro de fósforo (386 mg, 1,43 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (100 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío para dar un sólido blanco identificado como 1-(2-bromometil-3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-tetrazol que se usó sin purificación adicional (204 mg, 71 mmol, 100%).

[M+H+MeCN]<sup>+</sup> = 330,1

**F. 1-(2-azidometil-3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-tetrazol**

30 Se disolvió 1-(2-bromometil-3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-tetrazol (205 mg, 0,71 mmol) en DMF (20 ml). Se añadió azida de sodio (93 mg, 1,43 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente éter de pet. al 60%, EtOAc al 40% para dar un sólido blanco identificado como 1-(2-azidometil-3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-tetrazol (128 mg, 0,51 mmol, 72%).

[M+H+MeCN]<sup>+</sup> = 291,2

**G. 2-fluoro-3-metoxi-6-tetrazol-1-il-bencilamina**

40 Se disolvió 1-(2-azidometil-3-fluoro-4-metoxi-fenil)-1H-tetrazol (128 mg, 0,51 mmol) en MeOH (40 ml). Esta solución se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (50 mg) a presión atmosférica durante 2 horas, después de lo cual el catalizador se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con MeOH (100 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar un aceite amarillo identificado como 2-fluoro-3-metoxi-6-tetrazol-1-il-bencilamina (100 mg, 0,45 mmol, 87%).

**H. N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-((4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil)metil)pirazol-4-carboxamida**

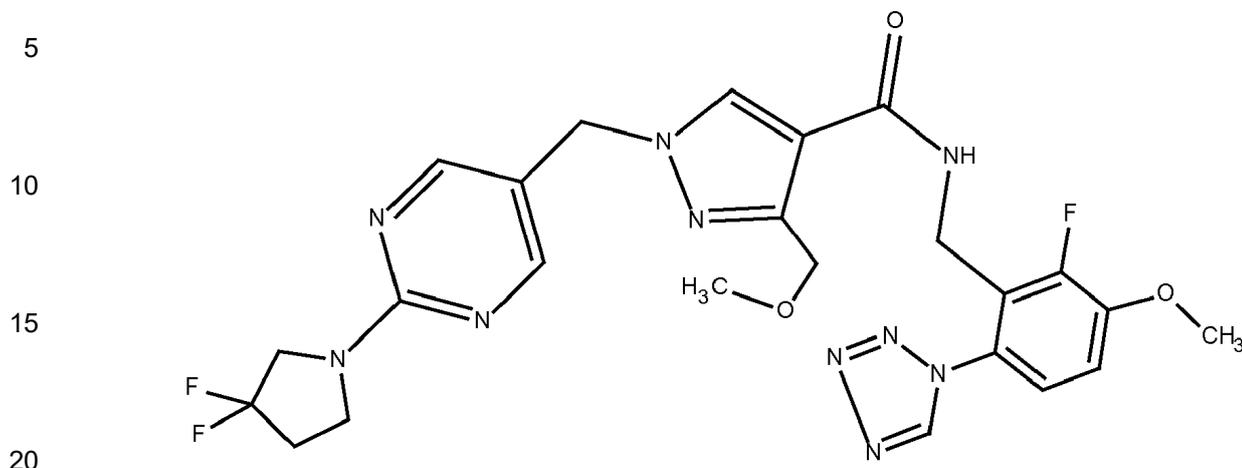
50 Se disolvió ácido 3-metoximetil-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (65 mg, 0,18 mmol) en DCM (30 ml). Se añadieron (hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (84 mg, 0,22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (48 mg, 0,37 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añadió 2-fluoro-3-metoxi-6-tetrazol-1-il-bencilamina (43 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de la reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y se lavó con NaHCONaHCO<sub>3</sub> (ac) (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 5%, CHCl<sub>3</sub> al 95% para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (111 mg, 0,2 mmol, 47%).

[MH]<sup>+</sup> = 559,4

60 <sup>1</sup>H NMR: (d6-DMSO) δ: 3.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.8Hz), 4.41 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.73 (1H, s)

**EJEMPLO 86**

65

**1-([2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil)-N-([2-fluoro-3-metoxi-6-(1.2.3.4-tetrazol-1-il)fenilo]metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida****A. Éster etílico del ácido 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidina-5-carboxílico**

25 Se disolvió 2-cloropirimidina-5-carboxilato de etilo (1,5 g, 8,04 mmol) en dioxano (50 ml). Se añadieron clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (1,73 g, 12,06 mmol) y trietilamina (2,44 g, 24,1 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). Esta solución se lavó con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 1%, CHCl<sub>3</sub> al 99% para dar un sólido amarillo pálido identificado como éster etílico del ácido 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidina-5-carboxílico (1,4 g, 5,44 mmol, 68% de rendimiento).

30 [MH]<sup>+</sup> = 258,2

**B. [2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-il]-metanol**

35 Se disolvió éster etílico del ácido 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidina-5-carboxílico (1,4 g, 5,44 mmol) en tolueno (50 ml). Esta solución se enfrió a -78° C bajo nitrógeno y se añadió gota a gota DIBAL (solución 1M en tolueno) (16,33 ml, 16,33 mmol). Después de 90 minutos a esta temperatura, se dejó que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y se añadió HCl 2M gota a gota seguido de agua con hielo (50 ml). El precipitado se filtró a través de Celite y el filtrado se basificó a pH 9 con carbonato de sodio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 4%, CHCl<sub>3</sub> al 96% para dar un sólido blanco identificado como [2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-il]-metanol (650 mg, 3,02 mmol, 55% de rendimiento).

40

45 [MH]<sup>+</sup> = 216,3

**C. 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilmetil éster del ácido acético**

50 Se disolvió [2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-il]-metanol (650 mg, 3,02 mmol) en DCM (50 ml). Esta solución se enfrió a 0° C, se añadieron anhídrido acético (463 mg, 4,53 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (185 mg, 1,51 mmol) y piridina (1,2 g, 15,1 mmol). Se dejó que la mezcla de la reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de lo cual la mezcla de la reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 ml), se lavó con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyente Éter de Pet. al 80%, EtOAc al 20% para dar un sólido blanco identificado como 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilmetil éster del ácido acético (737 mg, 2,87 mmol, 95% de rendimiento).

55 [MH]<sup>+</sup> = 258,2

**D. Éster metílico del ácido 2-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilmetil]-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico**

60 Se disolvió 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilmetil éster del ácido acético (695 mg, 2,7 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml). A esta solución se le añadió 3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (CAS N° 318496-66-1 (sintetizado de acuerdo con el método descrito en la WO 2012/009009)) (460 mg, 2,7 mmol) y triflato de trimetilsililo (1,076 ml, 5,95 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 80° C durante 18 horas, después de lo

65

cual el solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), gradiente de eluyente de éter de pet. al 30%, EtOAc al 70% a EtOAc al 100% para proporcionar dos productos isoméricos. El producto de ejecución más rápida se identificó como el regioisómero no deseado. El producto de ejecución más lenta proporcionó un aceite amarillo y se identificó como éster metílico del ácido 2-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilmetil]-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (210 mg, 0,57 mmol, 21% de rendimiento).  $[\text{MH}]^+ = 368,3$

#### E. Ácido 1-[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilmetil]-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió éster metílico del ácido 2-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilmetil]-5-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (210 mg, 0,57 mmol) en THF (50 ml) y agua (5 ml). Se añadió hidróxido de litio (68 mg, 2,86 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de la reacción se concentró al vacío y el residuo se acidificó con HCl 1M a pH 2 y se extrajo  $\text{CHCl}_3$  (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron al vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido 1-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilmetil]-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (130 mg, 0,37 mmol, 64% de rendimiento).  $[\text{MH}]^+ = 354,2$

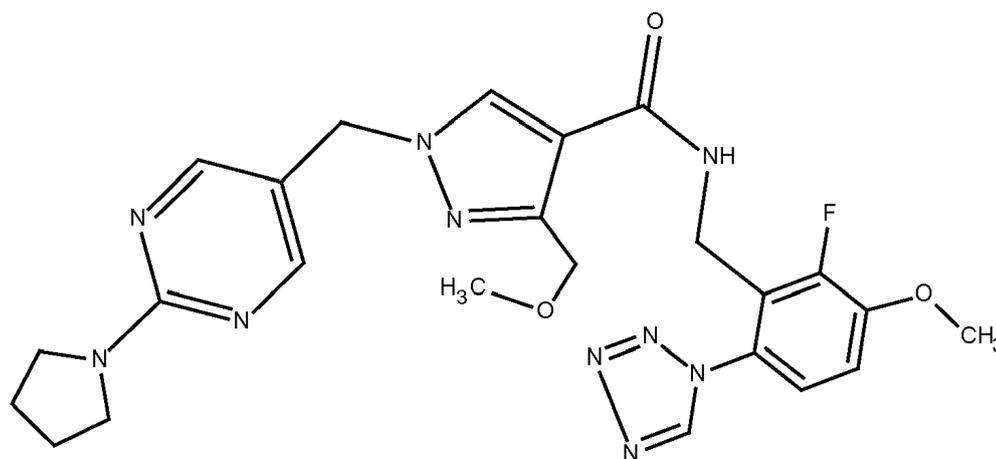
#### F. 1-[[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil]-N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida

Se disolvió ácido 1-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-ilmetil]-3-metoximetil-1H-pirazol-4-carboxílico (130 mg, 0,37 mmol) en DCM (30 ml). Se añadieron hexafluorofosfato de (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (167 mg, 0,44 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (143 mg, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añadió 2-fluoro-3-metoxi-6-tetrazol-1-il-bencilamina (90 mg, 0,40 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de la reacción se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (ac) (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó al vacío para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 4%,  $\text{CHCl}_3$  al 96% para dar un sólido blanco identificado como 1-[[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil]-N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida (112 mg, 0,2 mmol, 55% de rendimiento).  $[\text{MH}]^+ = 559,3$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.50-2.57 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.87 (2H, t, J = 12.2Hz), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.7Hz), 4.41 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.37-7.41 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.41 (2H, s), 9.73 (1H, s)

#### EJEMPLO 79

#### N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-[[2-(pirrolidina-1-il)pirimidin-5-il]metil]pirazol-4-carboxamida



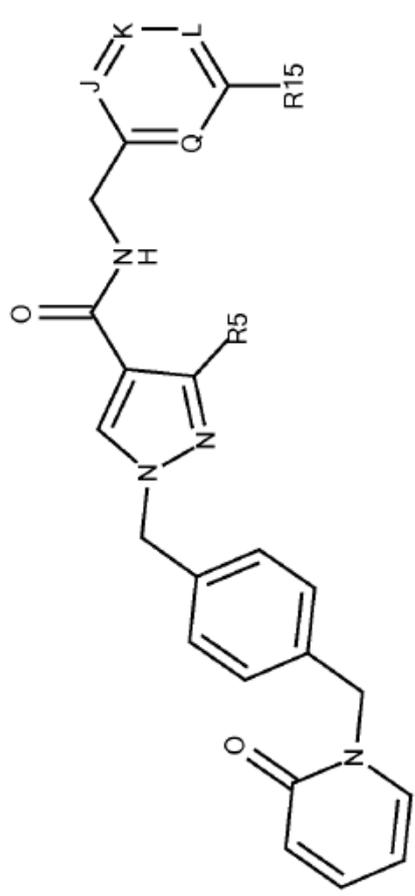
#### A. N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-[[2-(pirrolidina-1-il)pirimidin-5-il]metil]pirazol-4-carboxamida

5 Se disolvió ácido 3-metoximetil-1-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS N° 1938129-73-7 (sintetizado de acuerdo con el método descrito en la WO 2016083816)) (200 mg, 0,63 mmol) en DCM (30 ml). Se añadieron hexafluorofosfato de (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (287 mg, 0,76 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (244 mg, 1,89 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añadió 2-fluoro-3-metoxi-6-tetrazol-1-il-bencilamina (143 mg, 0,64 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de la reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (50 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac) (1 x30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó al vacío para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 4%, CHCl<sub>3</sub> al 96% para dar un sólido blanco identificado como N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-[[2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil]pirazol-4-carboxamida (230 mg, 0,44 mmol, 70% de rendimiento).  
10 [MH]<sup>+</sup> = 523.4  
<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) δ: 1.89-1.92 (4H, m), 3.18 (3H, s), 3.45 (4H, t, J = 6.7Hz), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.6Hz), 4.42 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 4.9 Hz), 8.33 (2H, s), 9.73 (1H, s)  
15

Tabla 1

Número de ejemplo	R14	R15	R18	U	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
1	F	MeO	ausente	N	478.5	479.3

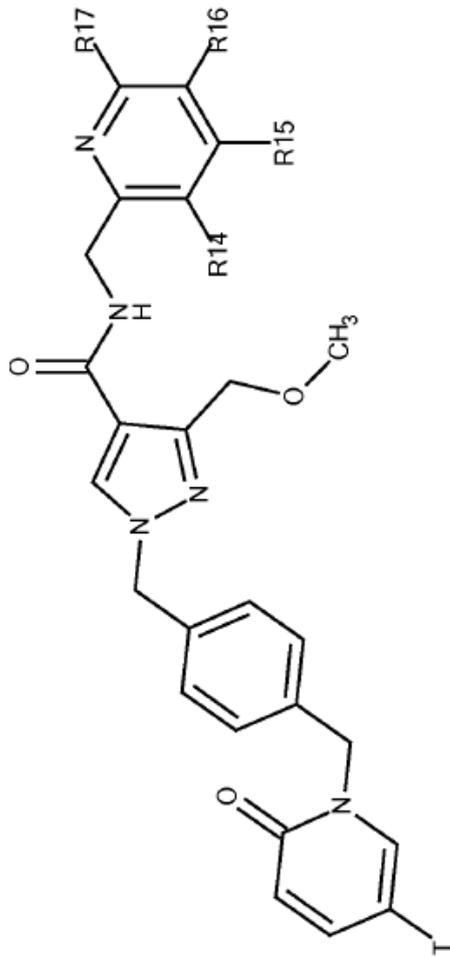
Tabla 2



Número de ejemplo	R5	Q	R15	L	K	J	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
2	CH <sub>2</sub> OMe	C-F	MeO	CH	N	N	492.5	
3	CH <sub>2</sub> OMe	C-H	MeO	CH	N	N	474.5	
4	CH <sub>2</sub> OMe	C-H	MeO	N	CH	N	474.5	475.3
5	NH <sub>2</sub>	C-F	MeO	CH	CH	N	462.5	463.3
6	CF <sub>3</sub>	C-F	MeO	CH	CH	N	515.5	516.3
7	NMe <sub>2</sub>	C-F	MeO	CH	CH	N	490.5	491.4
8	CH <sub>2</sub> OMe	C-H	MeO	N	CH	C-CN	498.5	499.3
9	CH <sub>2</sub> OMe	C-F	MeO	N	CH	C-CN	516.5	
10	CH <sub>2</sub> OMe	N	MeO	CH	CH	N	474.5	475.3

Tabla 3

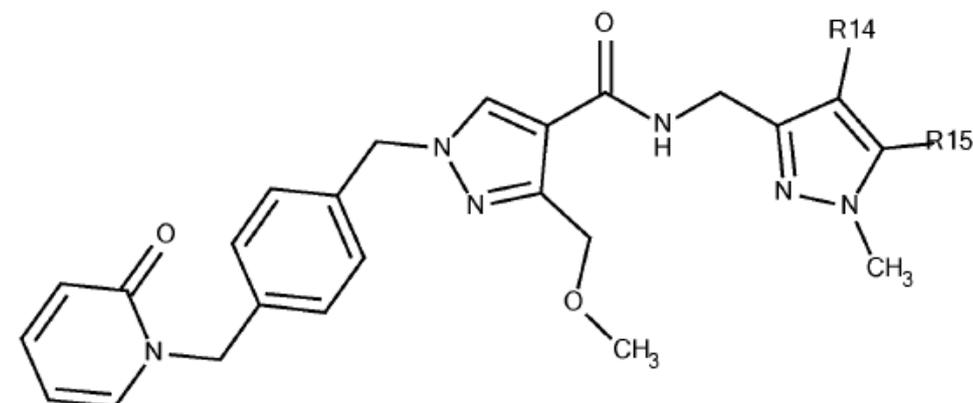
Número de ejemplo	T	R14	R15	R16	R17	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
11	H	Me	OMe	Me	H	501.6	502.4
12	H	CN	OMe	H	H	498.5	
13	H	CN	H	H	H	468.5	469.3
14	H	CHF <sub>2</sub>	OMe	H	H	523.5	
15	H	H	OMe	Cl	H	508.0	
16	H	CN	H	Cl	H	503.0	525.3 [M+Na] <sup>+</sup>
17	H	F	H	Cl	H	495.9	496.3
18	H	F	Cl	H	H	495.9	
19	H	F	H	Me	H	475.5	
20	H	H	OMe	Me	H	487.6	488.3
21	H	CN	H	Me	H	482.5	
22	H	Me	OMe	H	H	487.6	488.3
23	H	CN	H	H	OMe	498.5	
24	H	F	OMe	H	CHF <sub>2</sub>	541.5	
25	H	F	OMe	CHF <sub>2</sub>	H	541.5	



(continuación)

Número de ejemplo	T	R14	R15	R16	R17	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
26	H	F	H	F	H	479.5	480.3
27	H	F	H	H	Me	475.5	476.3
28	H	F	Me	H	H	475.5	476.3
29	H	Cl	Me	H	H	492.0	492.3
30	F	F	OMe	H	H	509.5	510.3

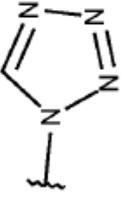
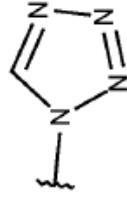
Tabla 4



The chemical structure shows a piperidine ring with a carbonyl group at the 2-position and a benzene ring at the 4-position. The benzene ring is connected via a methylene bridge to the 1-position of a 1,2,4-triazole ring. This triazole ring has a methoxy group (-OCH<sub>3</sub>) at the 5-position and a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 4-position. The 3-position of the triazole ring is connected via a methylene bridge to the nitrogen atom of an amide group (-NH-). The carbonyl group of this amide is connected to the 2-position of another 1,2,4-triazole ring. This second triazole ring has a methyl group (-CH<sub>3</sub>) at the 4-position and variable groups R14 and R15 at the 5 and 3 positions, respectively.

Número de ejemplo	R14	R15	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
31	H	OMe	476.5	477.4
32	Cl	OMe	511.0	
33	Me	OMe	490.6	
34	Cl	H	480.9	481.2

Tabla 5

Número de ejemplo	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
35	NH <sub>2</sub>	F	OMe	H	H	F	479.5	480.3
36	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	OMe	F	538.5	
37	CH <sub>2</sub> OMe	CN	H	H	OMe	H	497.5	498.3
38	CH <sub>2</sub> OMe	CN	OMe	H	H	H	497.5	498.3
39	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	H		558.6	559.4
40	CH <sub>2</sub> OMe	H	OMe	H	H		540.6	541.4
41	CH <sub>2</sub> OMe	H	OMe	H	H	Me	486.6	487.4
42	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe	H	H	CONH <sub>2</sub>	533.6	534.4
43	NH <sub>2</sub>	F	OMe	H	H	CN	486.5	487.3

(continuación)

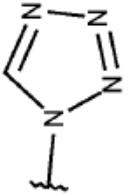
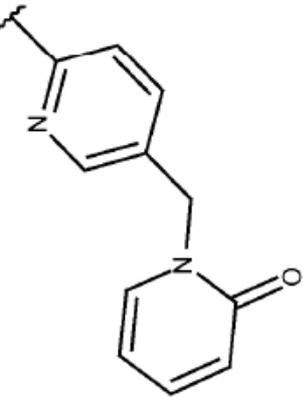
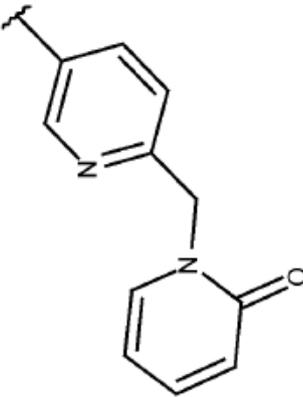
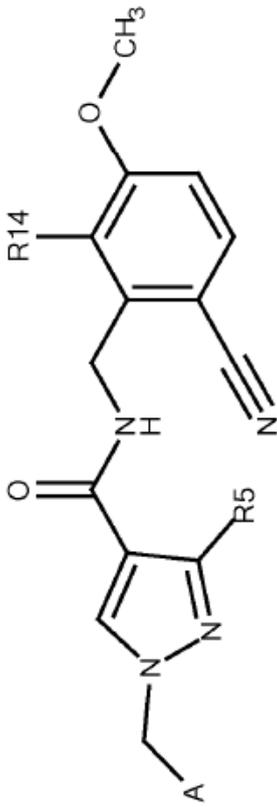
Número de ejemplo	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
44	NMe <sub>2</sub>	F	OMe	H	H	CN	514.6	515.4
45	NH <sub>2</sub>	H	OMe	H	H	CN	468.5	
46	NMe <sub>2</sub>	H	OMe	H	H	CN	496.6	
47	NH <sub>2</sub>	H	OMe	H	H	CF <sub>3</sub>	511.5	
48	NH <sub>2</sub>	H	OMe	H	H	CHF <sub>2</sub>	493.5	
49	CH <sub>2</sub> OMe	H	F	H	H		528.5	529.3
50	NMe <sub>2</sub>	F	OMe	H	H	F	507.5	

Tabla 6

Número de ejemplo	A	R5	R14	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
51		CH <sub>2</sub> OMe	F	516.5	517.3
52		CH <sub>2</sub> OMe	F	516.5	517.3



(continuación)

Número de ejemplo	A	R5	R14	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
53		CH <sub>2</sub> OMe	F	533.5	534.3
54		CH <sub>2</sub> OMe	H	498.5	
55		CH <sub>2</sub> OMe	H	498.5	

(continuación)

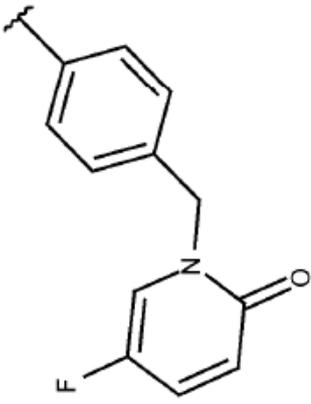
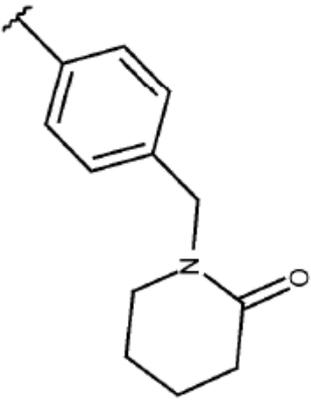
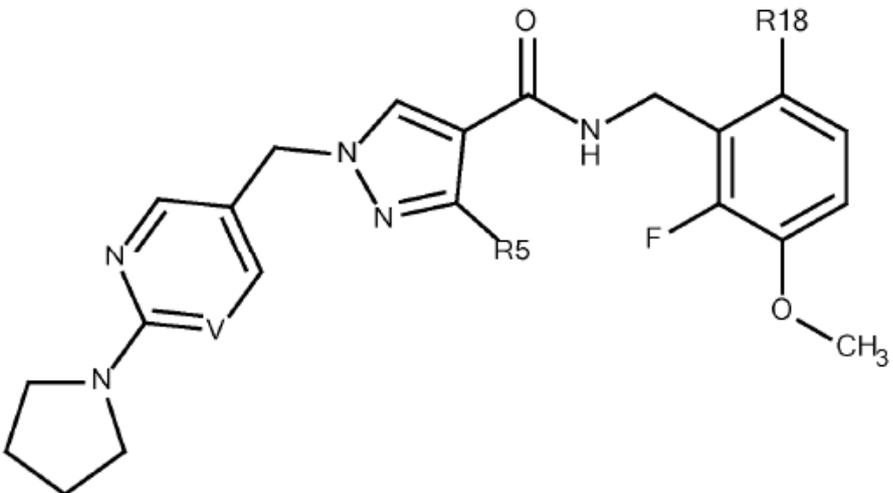
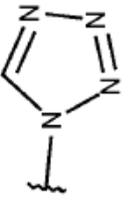
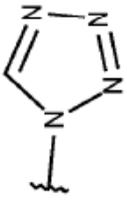
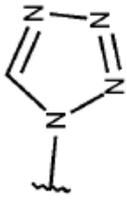
Número de ejemplo	A	R5	R14	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
56		CH <sub>2</sub> OMe	H	515.5	
57		CH <sub>2</sub> OMe	F	519.6	520.2

Tabla 7



Número de ejemplo	V	R5	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
58	N	CH <sub>2</sub> OMe	CN	479.5	480.3
59	N	CF <sub>3</sub>	CN	503.5	

Tabla 1a

Número de ejemplo	R14	R15	R18	U	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
60	F	MeO		C	545.6	546.4
61	H	MeO		C	527.6	528.4
62	F	H		C	515.5	

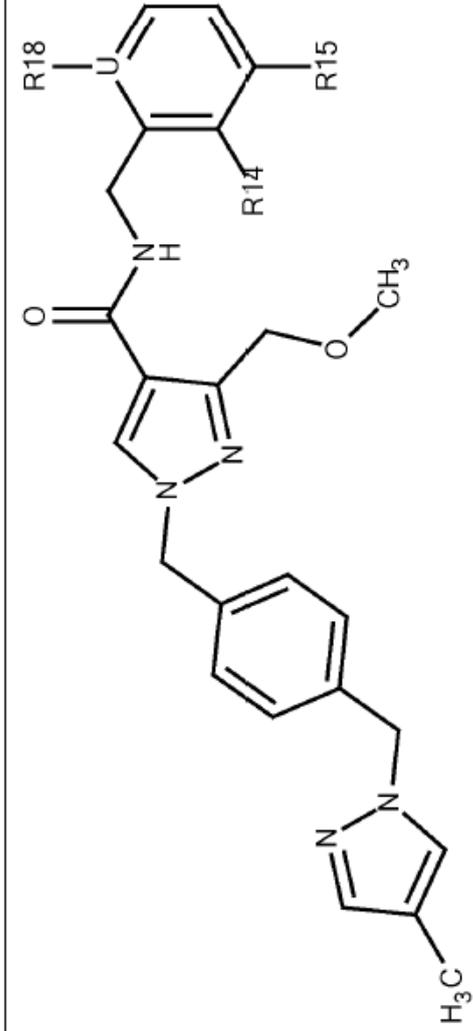
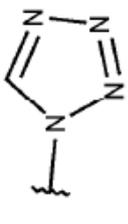
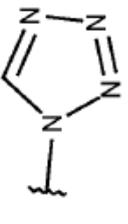
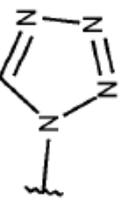
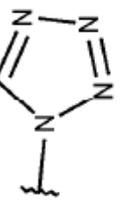
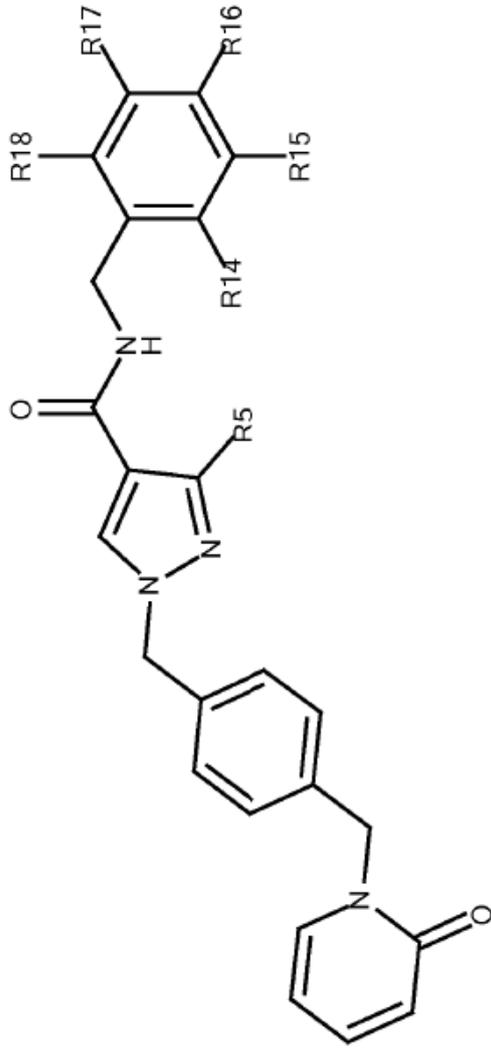
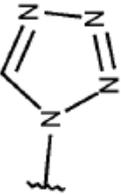
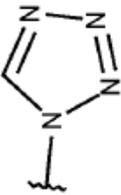
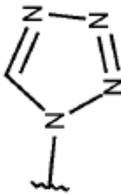
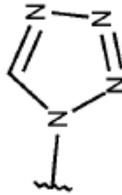
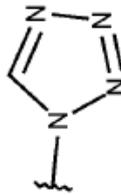
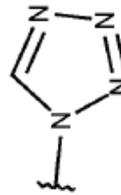
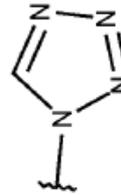


Tabla 5a

Número de ejemplo	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
63	CF <sub>3</sub>		H	H	H	OMe	564.5	
64	CF <sub>3</sub>		H	H	H	F	552.5	553.3
65	NH <sub>2</sub>		H	H	H	F	529.5	
66	NH <sub>2</sub>		H	H	H	H	511.5	



(continuación)

Número de ejemplo	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
67	NH <sub>2</sub>		H	H	H	F	499.5	
68	NMe <sub>2</sub>		H	H	OMe	F	557.6	
69	NMe <sub>2</sub>		H	H	OMe	H	539.6	
70	NMe <sub>2</sub>		H	H	H	F	527.6	
71	NH <sub>2</sub>		H	H	Cl	H	516.0	516.3
72	CH <sub>2</sub> OMe		H	H	Cl	H	545.0	545.3
73	CH <sub>2</sub> OMe		H	H	H	Cl	545.0	545.3

(continuación)

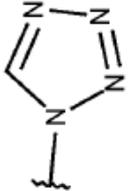
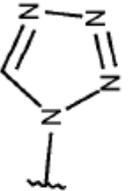
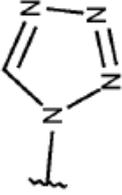
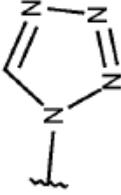
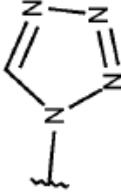
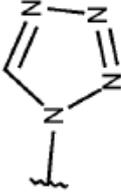
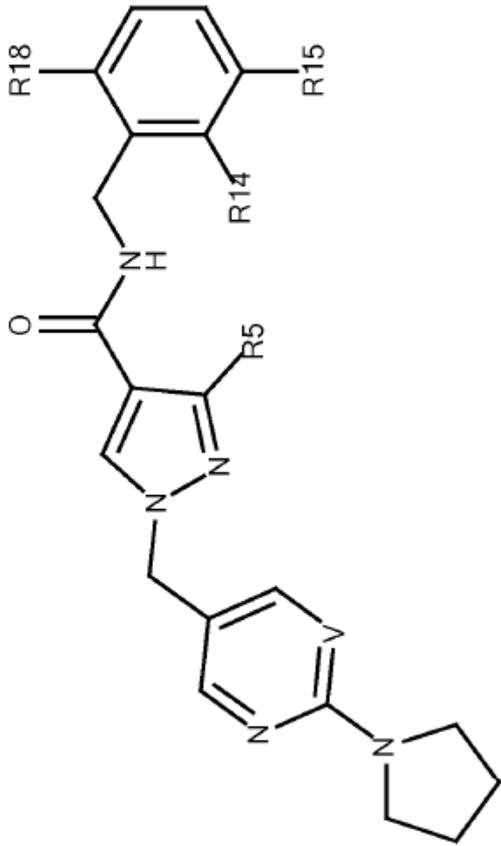
Número de ejemplo	R5	R14	R15	R16	R17	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
74	CH <sub>2</sub> OMe		H	H	H	H	510.6	511.3
75	CH <sub>2</sub> OMe		H	H	H	Me	524.6	
76	CH <sub>2</sub> OMe	CN	H	H	H	F	485.5	

Tabla 7a

Número de ejemplo	V	R5	R14	R15	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
77	CH	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe		521.5	522.4
78	CH	CH <sub>2</sub> OMe	H	OMe		503.6	
79	N	CH <sub>2</sub> OMe	F	OMe		522.5	523.4
80	N	CH <sub>2</sub> OMe	H	OMe		504.5	505.4



(continuación)

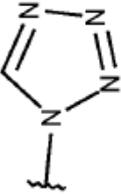
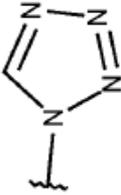
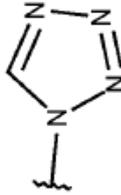
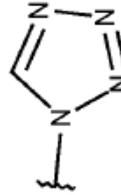
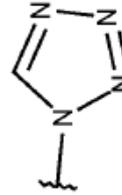
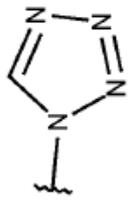
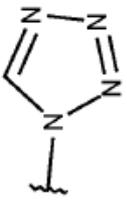
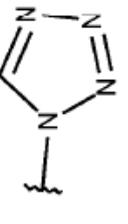
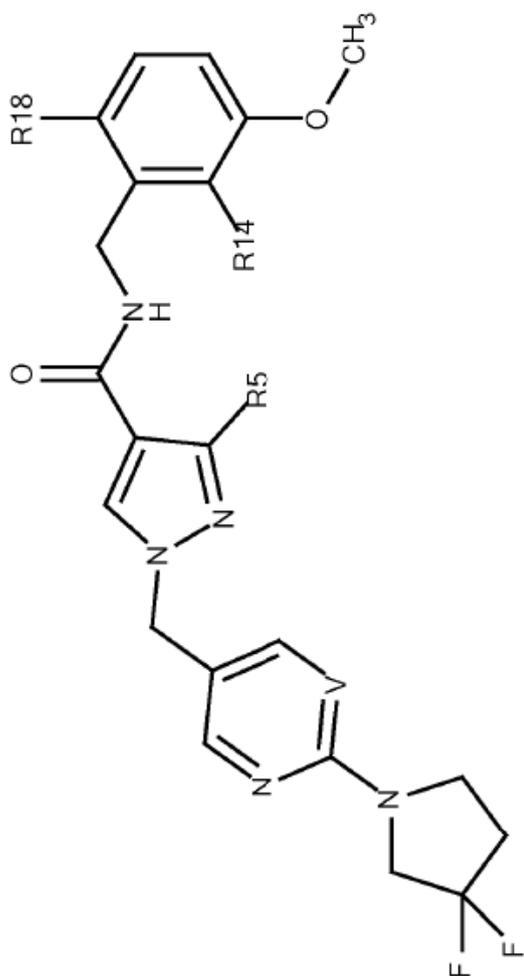
Número de ejemplo	V	R5	R14	R15	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
81	CH	CH <sub>2</sub> OMe	F	H		491.5	
82	N	CH <sub>2</sub> OMe	F	H		492.5	
83	CH	CF <sub>3</sub>	F	OMe		545.5	546.1
84	CH	CF <sub>3</sub>	H	OMe		527.5	
85	CH	CF <sub>3</sub>	F	H		515.5	

Tabla 7b

Número de ejemplo	V	R5	R14	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
86	N	CH <sub>2</sub> OMe	F		558.5	559.3
87	CH	CH <sub>2</sub> OMe	F		557.5	558.1
88	N	CH <sub>2</sub> OMe	H		540.5	541.2



(continuación)

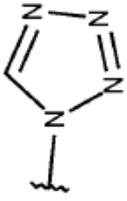
Número de ejemplo	V	R5	R14	R18	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
89	CH	CH <sub>2</sub> OMe	H		539.5	

Tabla 8: Nombres de los compuestos

Número de ejemplo	Nombre
1	N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
2	N-[(4-fluoro-5-metoxipiridazin-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
3	3-(metoximetil)-N-[(5-metoxipiridazin-3-il)metil]-1-(14-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
4	3-(metoximetil)-N-[(6-metoxipirimidin-4-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
5	3-amino-N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
6	N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
7	3-(dimetilamino)-N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
8	N-[(5-ciano-2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
9	N-[(5-ciano-3-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
10	3-(metoximetil)-N-[(4-metoxipirimidin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
11	N-[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
12	N-[(3-ciano-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
13	N-[(3-cianopiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
14	N-[(3-(difluorometil)-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
15	N-[(5-cloro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
16	N-[(5-cloro-3-cianopiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
17	N-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
18	N-[(4-cloro-3-fluoropiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
19	N-[(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
20	N-[(4-metoxi-5-metilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
21	N-[(3-ciano-5-metilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
22	N-[(4-metoxi-3-metilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

(continuación)

Número de ejemplo	Nombre
23	N-[(3-ciano-6-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
24	N-[[6-(difluorometil)-3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
25	N-[[5-(difluorometil)-3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
26	N-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
27	N-[(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
28	N-[(3-fluoro-4-metilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
29	N-[(3-cloro-4-metilpiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
30	1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
31	N-[(5-metoxi-1-metilpirazol-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
32	N-[(4-cloro-5-metoxi-1-metilpirazol-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
33	N-[(5-metoxi-1,4-dimetilpirazol-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
34	N-[(4-cloro-1-metilpirazol-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
35	3-amino-N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
36	N-[(2,6-difluoro-3,5-dimetoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
37	N-[(2-ciano-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
38	N-[(2-ciano-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
39	N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
40	N-[[5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
41	N-[(5-metoxi-2-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
42	N-[(6-carbamoil-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
43	3-amino-N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
44	N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(dimetilamino)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

(continuación)

Número de ejemplo	Nombre
45	3-amino-N-[(2-ciano-5-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
46	N-[(2-ciano-5-metoxifenil)metil]-3-(dimetilamino)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
47	3-amino-N-[[5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
48	3-amino-N-[[2-(difluorometil)-5-metoxifenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
49	N-[[5-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
50	N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(dimetilamino)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
51	N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({5-[(2-oxopiridin-1-il)metil]piridin-2-il}metil)pirazol-4-carboxamida
52	N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({6-[(2-oxopiridin-1-il)metil]piridin-3-il}metil)pirazol-4-carboxamida
53	N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
54	N-[(2-ciano-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({5-[(2-oxopiridin-1-il)metil]piridin-2-il}metil)pirazol-4-carboxamida
55	N-[(2-ciano-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({6-[(2-oxopiridin-1-il)metil]piridin-3-il}metil)pirazol-4-carboxamida
56	N-[(2-ciano-5-metoxifenil)metil]-1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
57	N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiperidin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
58	N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-[[2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil]pirazol-4-carboxamida
59	N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-[[2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil]-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
60	N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
61	N-[[5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
62	N-[[2-fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
63	N-[[5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
64	N-[[2-fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
65	3-amino-N-[[2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida
66	3-amino-N-[[5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

(continuación)

Número de ejemplo	Nombre
67	3-amino-N-{{2-fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})pirazol-4-carboxamida
68	3-(dimetilamino)-N-{{2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})pirazol-4-carboxamida
69	3-(dimetilamino)-N-{{5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})pirazol-4-carboxamida
70	3-(dimetilamino)-N-{{2-fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})pirazol-4-carboxamida
71	3-amino-N-{{5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})pirazol-4-carboxamida
72	N-{{5-cloro-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})pirazol-4-carboxamida
73	N-{{2-cloro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})pirazol-4-carboxamida
74	3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})-N-{{2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}pirazol-4-carboxamida
75	3-(metoximetil)-N-{{2-metil-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})pirazol-4-carboxamida
76	N-{{2-ciano-6-fluorofenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil]metil})pirazol-4-carboxamida
77	N-{{2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-{{6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil}pirazol-4-carboxamida
78	N-{{5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-{{6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil}pirazol-4-carboxamida
79	N-{{2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-{{2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil}pirazol-4-carboxamida
80	N-{{5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-{{2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil}pirazol-4-carboxamida
81	N-{{2-fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-{{6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil}pirazol-4-carboxamida
82	N-{{2-fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-{{2-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil}pirazol-4-carboxamida
83	N-{{2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-1-{{6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil}-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
84	N-{{5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-1-{{6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil}-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
85	N-{{2-fluoro-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-1-{{6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil}-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida
86	1-{{2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil}-N-{{2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
87	1-{{6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil}-N-{{2-fluoro-3-metoxi-6-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida
88	1-{{2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pirimidin-5-il]metil}-N-{{5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil}-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida

(continuación)

Número de ejemplo	Nombre
89	1-[[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]-N-[[5-metoxi-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-il)fenil]metil]-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida

Tabla9: Datos de NMR de los ejemplos (solvente d6 DMSO)

Número de ejemplo	Desplazamiento químico
Ejemplo de referencia A	3.20 (3H, s), 3.71 (6H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.37 (1H, t, J = 2.3Hz), 6.40 (1H, dd, J = 9.2, 1.4Hz), 6.44 (2H, d, J = 2.3Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.1, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 5.9Hz).
Ejemplo de referencia B	3.82 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 0.7Hz), 6.86-6.87 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.6Hz), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.9Hz).
Ejemplo de referencia C	3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.1Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.2Hz)
Ejemplo de referencia D	3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2Hz), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.4Hz)
Ejemplo de referencia E	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.5Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.2Hz)
Ejemplo de referencia F	3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2Hz), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.08 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.22 (1H, s)
Ejemplo de referencia G	1.90-1.94 (4H, m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.26(2H, s), 6.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.36 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.74 (1H, t, J = 5.8Hz)
1	1.98 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.53 (2H, dd, J = 5.4, 2.0Hz), 5.21 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.16-7.23 (6H, m), 7.52 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 3.1Hz), 8.42 (1H, t, J = 5.2Hz)
4	3.24 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.8, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.76 (1H, d, J = 0.7Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 2.2Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.72 (1H, d, J = 0.9Hz)
5	3.91 (3H, s), 4.46 (2H, dd, J = 5.6, 2.0Hz), 5.03 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.34 (2H, s, br), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.15-7.18 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.0Hz), 8.01 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.23 (1H, s)
6	3.92 (3H, s), 4.49 (2H, dd, J = 5.6, 2.0Hz), 5.08 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.29 (4H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.0Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.44 (1H, s), 8.70 (1H, t, J = 5.4Hz)
7	2.69 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.53 (2H, dd, J = 5.9, 2.0Hz), 5.07 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.16-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.9, 1.9Hz), 8.04 (2H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.32 (1H, t, J = 5.4Hz)
8	3.23 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.55 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.22-7.32 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, t, J = 5.7Hz) 8.66 (1H, s)

ES 2 805 027 T3

(continuación)

Número de ejemplo	Desplazamiento químico
10	3.26 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.81 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.5, 1.9Hz), 8.27 (1H, s), 8.41-8.47 (2H, m)
11	2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.24-7.29 (4H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.26 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.60 (1H, t, J = 5.0Hz)
13	3.31 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.70 (2H, d, J = 5.4Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.22-7.29 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 4.9Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.26 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 7.9, 1.6Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.79 (1H, dd, J = 4.9, 1.6Hz)
16	3.25 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.4Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.3Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.22-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.3Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.4Hz)
17	3.25 (3H, s), 4.48-4.56 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.21-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.07 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.46-8.56 (2H, m)
20	2.20 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.5Hz), 5.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.23 (1H, dt, J = 6.6, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.25-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 2.1Hz), 7.45 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.27 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 5.5Hz)
22	2.11 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 4.9Hz), 4.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.22-7.27 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 2.0Hz), 8.27-8.29 (2H, m), 8.43 (1H, t, J = 4.8Hz)
26	3.25 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.38-6.41 (1H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 2.0Hz), 7.90-7.96 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.44-8.47 (2H, m)
27	2.44 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.52-4.54 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.19-7.27 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.6, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.3Hz)
28	2.28 (3H, d, J = 1.0Hz), 3.26 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.56 (2H, dd, J = 5.0, 1.2Hz), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.23 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 5.2Hz)
29	2.38 (3H, s), 3.29 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 1.8Hz), 4.62 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.35 (1H, d, J = 4.9Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.48 (1H, t, J = 5.1Hz)
30	3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.53 (2H, dd, J = 5.3, 2.0Hz), 5.01 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 10.0, 5.4Hz), 7.19 (1H, t, J = 6.0Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.54-7.59 (1H, m), 8.02 (1H, t, J = 3.9Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.26 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.3Hz)
31	3.23 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.5Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.27 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.8, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.7, 2.2Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.19 (1H, t, J = 5.5Hz), 8.23 (1H, s)
34	3.22 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.19-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.21-7.27 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 7.89 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.24 (1H, s)

ES 2 805 027 T3

(continuación)

Número de ejemplo	Desplazamiento químico
35	3.81 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.01 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.37 (2H, br.s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.00 (1H, td, J = 9.2, 1.7Hz), 7.11 (1H, td, J = 9.3, 5.5Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 2.0Hz), 7.97 (1H, s), 8.10 (1H, t, J = 5.2Hz)
37	3.22 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.74 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 6.6Hz), 8.26 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.8Hz)
38	3.21 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.60 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 5.6Hz)
39	3.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.8Hz), 4.41 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.73 (1H, s)
40	3.19 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, t, J = 5.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.0Hz), 8.19 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.6Hz), 9.76 (1H, s)
41	2.20 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.5Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.73 (1H, q, J = 2.8Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.25 (4H, q, J = 8.3Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.8Hz), 8.18 (1H, t, J = 5.6Hz), 8.25 (1H, s)
42	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.51-4.52 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.18-6.22 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.20-7.30 (7H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 1.3Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.1Hz)
43	3.92 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.07 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.41 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.20-7.31 (5H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.6, 1.2Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.09 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 5.0Hz)
44	2.73 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.06 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.19-7.29 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.8Hz), 8.04 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 4.9Hz)
49	3.20 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.6, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.39 - 7.43 (3H, m), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.5, 1.9Hz), 8.20 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.7Hz), 9.85 (1H, s)
51	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.53 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.09 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.24 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J = 7.0, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0Hz)
52	3.20 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.15 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.24 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 8.1, 2.2Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 1.1Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 1.8Hz), 8.24 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.7Hz)
53	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 6.7Hz), 5.01 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 10.0, 5.4Hz), 7.20-7.22 (2H, m), 7.25-7.30 (3H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 1.3Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.0, 3.2Hz), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.2Hz)

ES 2 805 027 T3

(continuación)

Número de ejemplo	Desplazamiento químico
57	1.69 (4H, t, J = 3.3 Hz), 2.26-2.29 (2H, m), 3.13-3.16 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.39 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.29 (2H, s), 7.17-7.22 (4H, m), 7.28 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.1 Hz)
58	1.89-1.92 (4H, m), 3.21 (3H, s), 3.43-3.46 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.28 (1H, app.t, J = 8.5Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.3Hz), 8.16 (1H, s), 8.35 (2H, s), 8.37-8.39 (1H, m)
60	1.98 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.7Hz), 4.42 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.17 (4H, q, J = 6.6Hz), 7.22 (1H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.3Hz), 9.73 (1H, s)
61	1.98 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.48 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.06-7.11 (2H, m), 7.18-7.23 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.7Hz), 9.76 (1H, s)
64	4.25 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.54-7.65 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.51 (1H, t, J = 5.0Hz), 9.80 (1H, s)
71	4.17 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, dd, J = 9.8, 9.1Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 1.4Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.4, 1.9Hz), 7.93 (1H, s), 8.30 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.88 (1H, s)
72	3.20 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.63 (3H, s), 7.75 (1H, dd, J = 7.0, 1.9Hz), 8.19 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.87 (1H, s)
73	3.16(3H, s), 4.26 (2H, d, J = 5.0Hz), 4.42 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.19-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.19-7.26 (4H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.6, 1.8Hz), 8.13 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.1Hz), 9.79 (1H, s)
74	3.19 (3H, s), 4.23 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 3.0Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 1.9Hz), 8.19 (1H, s), 8.31 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.86 (1H, s)
77	1.91 (4H, t, J = 6.52Hz), 3.18 (3H, s), 3.35 (4H, t, J = 8.6Hz), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9Hz), 4.42 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.16 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.74 (1H, s)
79	1.89-1.92 (4H, m), 3.18 (3H, s), 3.45 (4H, t, J = 6.7Hz), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.6Hz), 4.42 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.33(2H, s), 9.73(1H, s)
80	1.89-1.93 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.44-3.47 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.07 (1H, t, J = 2.8Hz), 7.09 (1H, s, J = 2.6Hz), 7.48 (1H, dd, J = 11.4, 3.2Hz), 8.15 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.31-8.34 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.76 (1H, s)
83	1.90-1.94 (4H, m), 3.35 (4H, t, J = 6.6Hz), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 4.4Hz), 5.22 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 2.4Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.18 (1H, s), 8.48 (1H, t, J = 5.0Hz), 9.70 (1H, s)
86	2.50-2.57 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.87 (2H, t, J = 12.2Hz), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.7Hz), 4.41 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.37-7.41 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.41 (2H, s), 9.73 (1H, s)
87	2.46-2.57 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.80 (2H, t, J = 8.9Hz), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.42 (2H, s), 5.14 (2H, s), 3.59 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 7.7, 2.3Hz), 8.06 (1H, s), 3.59 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.14 (1H, t, J = 5.3 Hz), 9.74 (1H, s)
88	2.51-2.57 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.82 (3H, s), 3.88 (2H, t, J = 13.1Hz), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.48 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.09 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.6Hz), 8.45 (2H, s), 9.77 (1H, s)

**Métodos biológicos**

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

**Determinación de la IC<sub>50</sub> para calicreína plasmática**

La actividad inhibidora de la calicreína plasmática *in vitro* se determinó usando métodos publicados estándar (ver, por ejemplo, Johansen et al., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). La calicreína plasmática humana (Protogen) se incubó a 25° C con el sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC y varias concentraciones del compuesto de prueba. La actividad enzimática residual (velocidad inicial de reacción) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de IC<sub>50</sub> para el compuesto de ensayo.

Los datos adquiridos de este ensayo se muestran en la Tabla 10.

**Determinación de la Ki para calicreína plasmática**

La actividad inhibidora de la calicreína plasmática *in vitro* se determinó usando métodos publicados estándar (por ejemplo, Johansen et al., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). La calicreína plasmática humana (Protogen) se incubó a 25° C con 10 concentraciones del compuesto de prueba y 8 concentraciones del sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC que abarca un intervalo de por lo menos ½×Km a 5×Km. La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio en fluorescencia a 410 nm. El valor de Ki para el compuesto de prueba se determinó usando la ecuación de inhibición de modelo mixto (basada en la Ecuación 3.2 en: RA Copeland, Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery, Wiley 2005) en GraphPad Prism. La ecuación del modelo mixto incluye la inhibición competitiva, poco competitiva y no competitiva como casos especiales y el parámetro de Alfa para indicar el mecanismo de inhibición.

Los datos adquiridos de este ensayo se muestran en la Tabla 11.

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

**Determinación de la IC<sub>50</sub> para KLK1**

La actividad inhibidora de KLK1 *in vitro* se determinó usando métodos estándar publicados (ver, por ejemplo, Johansen et al., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). Se incubó KLK1 humano (Calbiochem) a 25° C con el sustrato fluorogénico H-DVal-Leu-Arg-AFC y varias concentraciones del compuesto de prueba. La actividad enzimática residual (velocidad inicial de reacción) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de IC<sub>50</sub> para el compuesto de ensayo.

Los datos adquiridos de este ensayo se muestran en la Tabla 10.

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

**Determinación del % de inhibición para FXIa**

La actividad inhibidora de FXIa *in vitro* se determinó usando métodos publicados estándar (ver, por ejemplo, Johansen et al., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). El FXIa humano (Enzyme Research Laboratories) se incubó a 25° C con el sustrato fluorogénico Z-Gly-Pro-Arg-AFC y 40 µM del compuesto de prueba (o alternativamente a varias concentraciones del compuesto de prueba para determinar IC<sub>50</sub>). La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de IC<sub>50</sub> para el compuesto de prueba.

Los datos adquiridos de este ensayo se muestran en la Tabla 10.

La actividad inhibidora del factor XIIa *in vitro* se determinó usando métodos publicados estándar (ver, por ejemplo, Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Baeriswyl et al., ACS Chem. Biol., 2015, 10 (8) 1861; Bouckaert et al., European Journal of Medicinal Chemistry 110 (2016) 181). El factor humano XIIa (Enzyme

Research Laboratories) se incubó a 25° C con el sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC y varias concentraciones del compuesto de prueba. La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de IC50 para el compuesto de prueba.

5

Los datos adquiridos de este ensayo se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Número de ejemplo	IC <sub>50</sub> (PKaI humano) nM	IC <sub>50</sub> (KLK1 humano) nM	IC <sub>50</sub> (FXIa humano) nM	% de inhibición @ 40µM(FXIa humano)	IC <sub>50</sub> (FXIIa humano) nM
Ejemplo de referencia A	698	>10000	>40,000	0	
Ejemplo de referencia B	8.7	>10000	>40,000	8	>40,000
Ejemplo de referencia C	2580	>10000	>40,000	3	
Ejemplo de referencia D	3.3	>40000	>40,000	0	>40,000
Ejemplo de referencia E	0.6	>40000	>40,000	28	>40,000
Ejemplo de referencia F	6.8	>40000	>40,000	14	
Ejemplo de referencia G	742	>10000	>40,000	10	
Ejemplo de referencia H	1.1	>40,000	>40,000		>40,000
Example 7 from WO 2013/111108	2034	>40,000	>40,000		>40,000
Ejemplo de referencia I	2017	>40,000	>40,000		>40,000
Example 14 from WO 2013/111108	110	>4000	>40,000		>40,000
Example 27 from WO 2013/111108	731	>40000	>40,000		>40,000
Ejemplo de referencia J	2869	>40,000	>40,000		>40,000
1	26.1	>40,000	>40,000		>40,000
4	2303	>4000	>40,000		>4,000
5	2.0	>40000	>40,000		>40,000
6	3.2	>4000	>40,000	2	>4,000
7	18.0	>40000	>40,000		>40,000
8	162	>4000	>40,000		>4,000
10	2450	>40000	>40,000		>40,000
11	35.0	>40000	>40,000		>40,000
13	2952	>4000	>40,000		>4,000
16	187	>40000	>40,000		>40,000
17	143	>40000	>40,000		>40,000
20	3223	>40000	>40,000	0	>40,000
22	4.9	>40000	>40,000	5	>40,000
26	1760	>40000	>40,000		>40,000
27	775	>40000	>40,000		>40,000
28	163	>40000	>40,000		>40,000

(continuación)

Número de ejemplo	IC <sub>50</sub> (PKaI humano) nM	IC <sub>50</sub> (KLK1 humano) nM	IC <sub>50</sub> (FXIa humano) nM	% de inhibición @ 40µM (FXIa humano)	IC <sub>50</sub> (FXIIa humano) nM
29	217	>40000	>40,000		>40,000
30	6.7	>40000	>40,000	7	>40,000
31	462	>40000	>40,000		>40,000
34	709	>40000	>40,000		
35	1.7	>40000	>40,000	5	>40,000
37	283	>40000	>40,000	7	>40,000
38	301	>4000	>40,000		>4,000
39	0.6	>4000	3700	91	>4000
40	0.4	>40000	>40000	20	>40000
41	149	>4000	>40,000		>4,000
42	3.6	>4000	>40,000		>4,000
43	0.6	>4000	>40000	27	>4,000
44	8.8	>80000	>40000	32	>40000
49	15.9	>4000	>40,000		>4000
51	21.3	>4000	>40,000		>4,000
52	6.4	>4000	>40,000		>4,000
53	1.7	>40000	>40,000	5	>40,000
57	27.9	>40,000	>40,000		>40,000
58	57.0	>40000	8500		>40,000
60	0.9	>40000	4700	90	>40000
61	1.7	>4000	>40,000		>4000
64	0.6	>4000	>40,000		>4000
71	0.3	>4000	4600		>4000
72	0.7	>4000	10600	53% Inhibición @ 12.7µM	>4000
73	23.1	>4000	>40,000		>4000
74	17.6	>40000	>40000	8	>40000
77	1.4	>40000	235	100	>40000
Ejemplo de referencia K	2.0	>40000	76		>40000
79	1.5	>40000	127	96	>40000
80	10.6	>4000	779		>4000
83	0.3	>40,000	230		>40,000
86	1.7	>40000	477	99	>40000
87	0.8	>40000	161		>40000
88	8.3	>40000	4880		>40000

Tabla 11

Número de ejemplo	Ki	Alfa	
5	Ejemplo de referencia B	6.7 nM	48
	Ejemplo de referencia H	0.52 nM	108
10	Ejemplo 14 de WO 2013/111108	139 nM	4x10 <sup>17</sup>
	22	1.9 nM	29
	39	0.26 nM	1.7
15	40	0.10 nM	2.2
	60	0.30 nM	1.6
	72	0.16 nM	6.0
20	77	0.17 nM	4.2
	79	0.38 nM and 0.23 nM (dos determinaciones individuales)	7.08 and 2.16 (dos determinaciones individuales)
	80	2.4 nM	14.8
25	83	0.53 nM	2.24
	86	0.28 nM	2.78
30	88	2.9 nM	1x10 <sup>22</sup>

#### Determinación de la selectividad enzimática.

Las enzimas serina proteasa humanas plasmina, trombina y tripsina se analizaron para determinar la actividad enzimática usando un sustrato fluorogénico apropiado. La actividad de la proteasa se midió monitorizando la acumulación de fluorescencia liberada del sustrato durante 5 minutos. La tasa lineal de aumento de fluorescencia por minuto se expresó como porcentaje (%) de actividad. La Km para la escisión de cada sustrato se determinó mediante la transformación estándar de la ecuación de Michaelis-Menten. Los ensayos de inhibidores de compuestos se realizaron a la concentración de Km del sustrato y las actividades se calcularon como la concentración de inhibidor que proporciona un 50% de inhibición (IC<sub>50</sub>) de la actividad enzimática no inhibida (100%).

Los datos adquiridos de estos ensayos se muestran en la Tabla 12 siguiente:

Tabla 12 (Datos de selectividad)

Número de ejemplo	IC <sub>50</sub> (nM)		
	Plasmina	Trombina	Tripsina
6	>40000	>40000	>40000
30	>40000	>40000	>40000
35	>40000	>40000	>40000
37	>40000	>40000	>40000
39	31200	19300	>40000
40	>40000	>40000	>40000
43	>40000	>40000	>40000
53	>40000	>40000	>40000
72	>40000	39200	>40000
74	>40000	>40000	>40000
79	12010	7310	>40000

**Datos de solubilidad**

La solubilidad se determinó en agua y HCl 0,1N (ac.). Los compuestos de prueba se incubaron a 1 mg/ml durante 24 horas a 37° C en una plataforma de agitación (500 rpm). Las muestras se tomaron a las 1, 4 y 24 horas y se centrifugaron a 15.000 g durante 10 minutos. La concentración del compuesto de prueba en el sobrenadante se determinó por LCMS contra una curva estándar.

Número de ejemplo	HCl 0.1N (ac) (mg/ml)	Agua (mg/ml)
22	0.90	0.06
30	0.94	0.29
35	0.04	0.02
39	0.019	0.007
72	0.046	0.046
79	0.924	0.093
86	0.05	0.001

**Datos in vitro de ADME**

La permeabilidad in vitro se determinó usando el modelo Caco-2 para absorción oral. La metodología se adaptó de los métodos publicados estándar (Wang Z, Hop C.E., Leung K.H. y Pang J. (2000) J Mass Spectrom 35 (1); 71-76) Las monocapas Caco-2 se establecieron en un sistema de inserto de pocillos múltiples de 24 pocillos de colágeno fibrilar Biocoat™ HTS (1,0 µm, membrana de PET, Corning 354803) en el que se sembraron 200.000 células en cada inserto y se mantuvieron durante 3 días antes de ser utilizadas en el ensayo de permeabilidad. Para el ensayo, se añade compuesto de prueba 50 µM al lado apical de los insertos y se incuba durante 1 hora a 37° C en una plataforma de agitación (120 rpm). El transporte apical al basolateral se determinó midiendo el artículo de prueba en ambos compartimientos por LCMS después de 1 hora de incubación. La integridad de las monocapas Caco-2 se confirmó por dos métodos, (i) comparación de la resistencia eléctrica transepitelial pre- y post-experimento (TEER) y (ii) evaluación del flujo por Lucifer Yellow.

La depuración intrínseca se determinó usando métodos publicados estándar (Obach RS (1999) Drug Metab Dispos 27 (11); 1350-135). Se incubaron microsomas de hígado de rata o humano (0,5 mg/ml; Corning) con 5 µM de compuesto de prueba a 37° C en una plataforma de agitación (150 rpm). Se tomaron muestras a 0, 6, 12, 18, 24 y 60 min y las concentraciones del compuesto de prueba se determinaron por LCMS contra una curva de calibración. La depuración intrínseca (Clint) se calculó usando la metodología descrita por Obach (Obach RS et al. (1997) J Pharmacol Exp Ther 283: 46-58.) O Lau (Lau YY et al (2002). Drug Metab Dispos 30: 1446-1454).

Número de ejemplo	Microsoma de hígado humano (Clint µl/min/mg proteína)	Microsoma de hígado de rata (Clint µl/min/mg proteína)	Caco-2 (Papp x10 <sup>-6</sup> cm/s)
Ejemplo de referencia H	25	94	12
Ejemplo 7 de la WO 2013/111108	58	62	8
Ejemplo de referencia I	77	153	15
Ejemplo 27 de la WO 2013/111108	71	72	7
Ejemplo de referencia J	110	187	12
1	33	52	28
5	3	6	2
6	42	30	17
7	22	8	10
22	25	68	25

(continuación)

	Número de ejemplo	Microsoma de hígado humano (Clint $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ proteína)	Microsoma de hígado de rata (Clint $\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$ proteína)	Caco-2 (Papp $\times 10^{-6}$ cm/s)
5	30	20	22	24
	35	24	15	7
10	37	48	73	20
	39	29	19	6
	40	22	47	5
15	42	8	11	4
	43	10	5	2
	44	162	101	17
20	49	18	36	6
	51	30	25	3
	52	16	8	5
25	53	104	77	13
	58			26
	60	90	114	25
30	61	55	132	22
	64	35	94	6
	71	17	17	1
35	72	32	72	6
	73			4
	74			2
40	77	29	82	28
	Ejemplo de referencia K			3
	79	4	23	19
45	80	14	54	23
	83			23
	86	4	35	16
50	87			4

#### **Unión a proteínas plasmáticas (PPB) y depuración prevista**

55 La fracción no unida en plasma se determinó usando la tecnología de diálisis de equilibrio rápido ThermoScientific™ Pierce™ (placa de un solo uso con insertos, 8K MWCO). Se dosificaron 5  $\mu\text{M}$  del compuesto de prueba a plasma humano o de rata (300  $\mu\text{l}$ ) y se dializó contra tampón fosfato 146,5 mM (500  $\mu\text{l}$ ) durante 5 horas a 37° C, agitando a 1200 rpm. Se tomaron muestras de referencia del plasma no dializado antes de la incubación para permitir una evaluación de la recuperación. Las concentraciones del compuesto de prueba se determinaron en compartimientos de plasma y de tampón por LCMS contra una curva de calibración. La fracción no unida en plasma se determinó usando una metodología estándar (Waters NJ et al (2008) J Pharm Sci 97 (10); 4586-95). Los resultados se presentan como porcentaje de proteína plasmática unida (%PPB).

65 La depuración plasmática prevista (Clp) se calcula usando el modelo bien agitado (Rowland M, Benet LZ y Graham GG. Clearance concepts in pharmacokinetics. J Pharmacokinet Biopharm. (1973) 1:123-136.), uno de los

varios modelos que puede usarse para extrapolar los datos in vitro. El modelo supone una mezcla instantánea y completa del fármaco dentro del hígado y es una función de la depuración intrínseca, el flujo sanguíneo hepático y la fracción libre de fármaco en la sangre. La depuración plasmática prevista en ml/min/kg se presenta como un porcentaje del flujo sanguíneo hepático (LBF).

Número de ejemplo	%PPB (humano)	%PPB (rata)	Previsto en Clp humano in vivo (%LBF)	Previsto en Clp de rata in vivo (%LBF)
Ejemplo de referencia H	84	87	14	26
5	77	64	3	5
6	87	95	24	6
22	92	>99	7	<1.6
30	82	97	12	1
35	96	99	7	1
37	92	95	16	11
39	78	89	21	5
40	76	87	17	14
43	88	92	8	2
53	90	96	35	10
60	91	97	35	12
61	92	96	4	15
64	92	91	19	33
72	90	94	14	12
77	97	>99	3	<2.0
79	91	95	1	3
80	92	96	4	6
86	90	97	2	3

### **Farmacocinética**

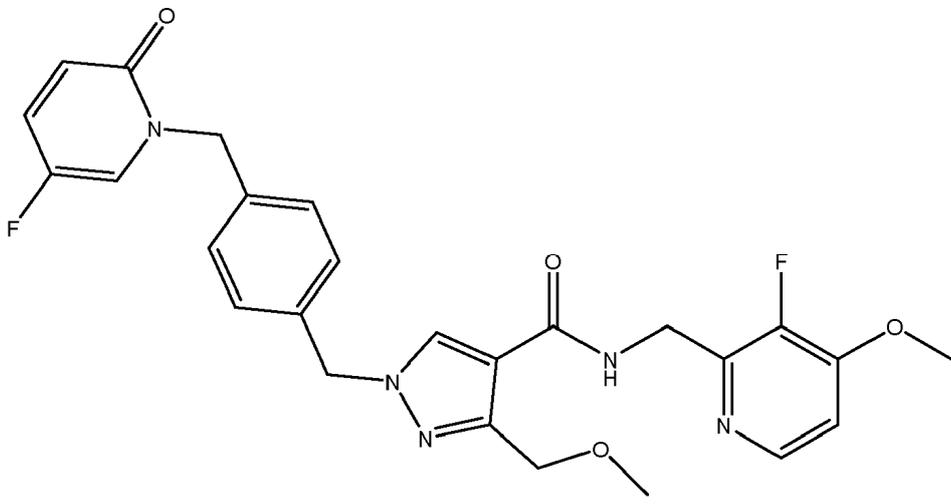
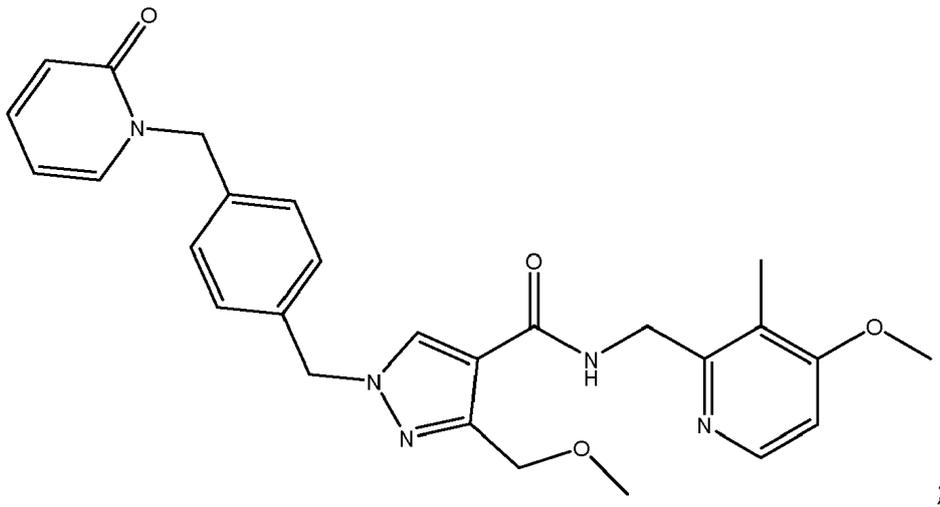
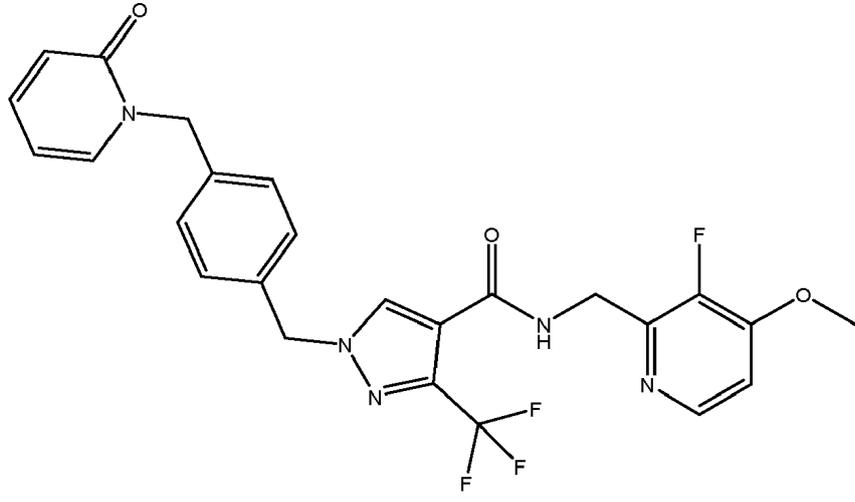
Se realizaron estudios farmacocinéticos de los compuestos en la Tabla 13 para evaluar la farmacocinética después de una dosis oral individual en ratas Sprague-Dawley macho. A dos ratas se les administró una dosis po única de 5 ml/kg de una composición nominal de 2 mg/ml (10 mg/kg) del compuesto de prueba en el vehículo. Después de la dosificación, se recogieron muestras de sangre durante un período de 24 horas. Los tiempos de muestreo fueron 5, 15 y 30 minutos, luego 1, 2, 4, 6, 8 y 12 horas. Después de la recolección, las muestras de sangre se centrifugaron y la fracción de plasma se analizó para determinar la concentración del compuesto de prueba por LCMS. Los datos de exposición oral adquiridos de estos estudios se muestran a continuación:

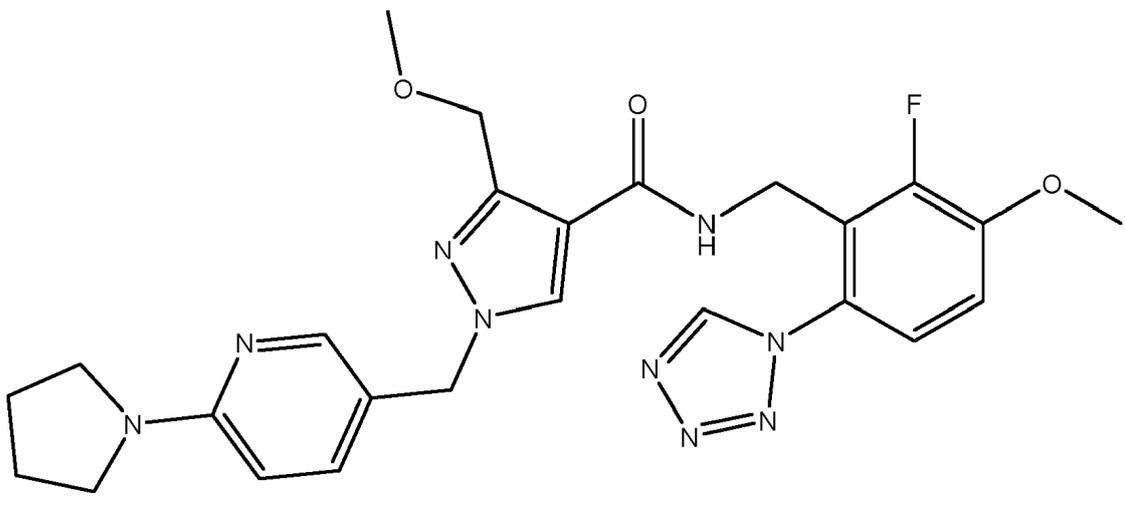
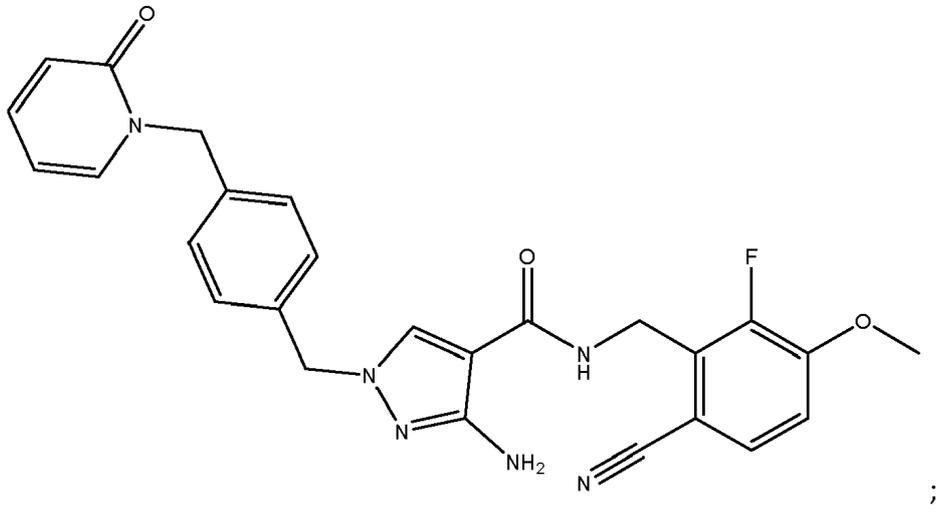
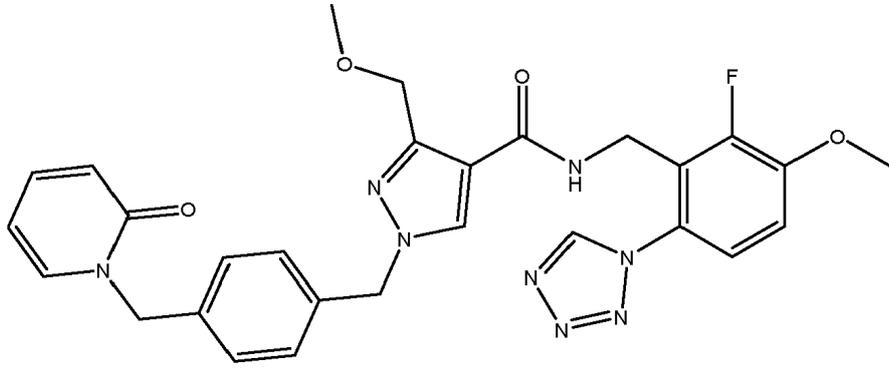
**Tabla 13: Datos de exposición oral.**

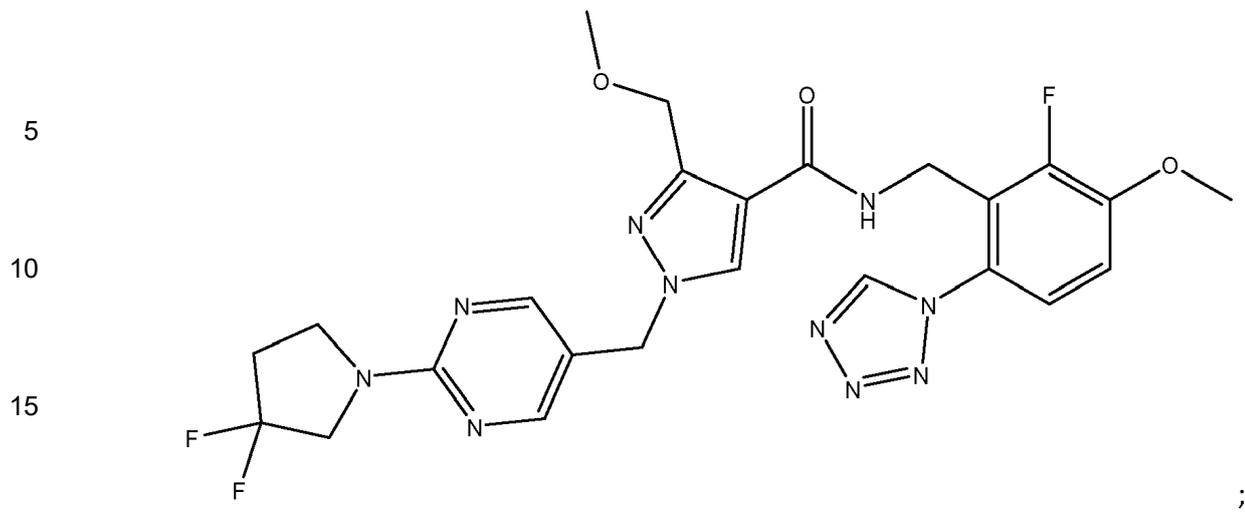
<b>Número de ejemplo</b>	<b>Vehículo</b>	<b>Dosis po (mg/kg)</b>	<b>Cmax (ng/ml)</b>	<b>Tmax (min)</b>
Ejemplo de referencia B	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	9.5	351	60
Ejemplo de referencia D	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	10.5	1534	180
Ejemplo de referencia E	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	5.5	397	30
6	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	2.2	1802	30
22	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	9.1	1025	60
30	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	4.3	756	38
39	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	8.0	187	30
77	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	7.0	845	90
79	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	11.3	807	45
86	10% DMSO / 10% cremophor / 80% SWFI	5.0	981	30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

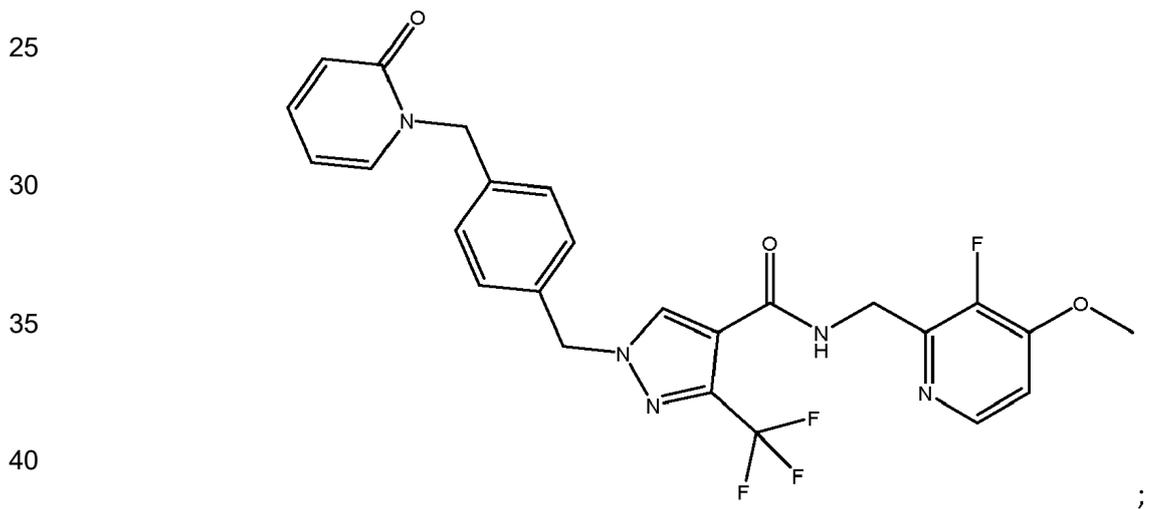






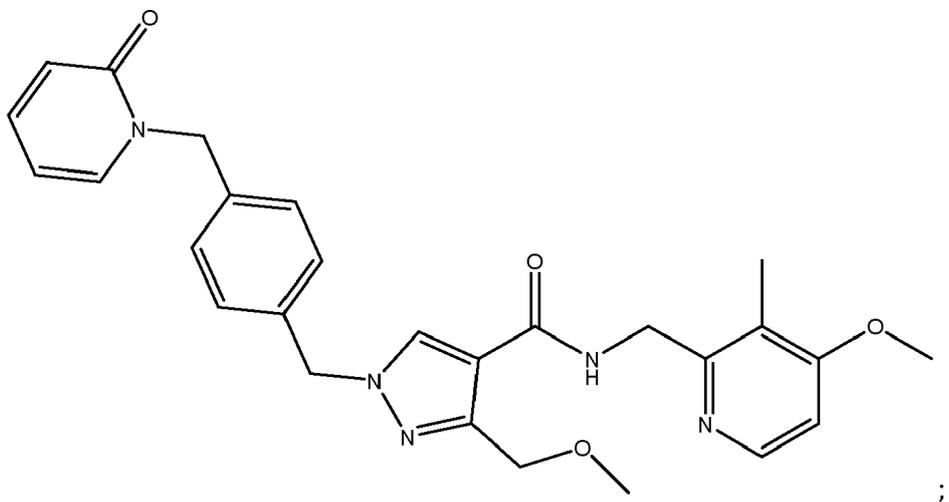
20 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 3. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

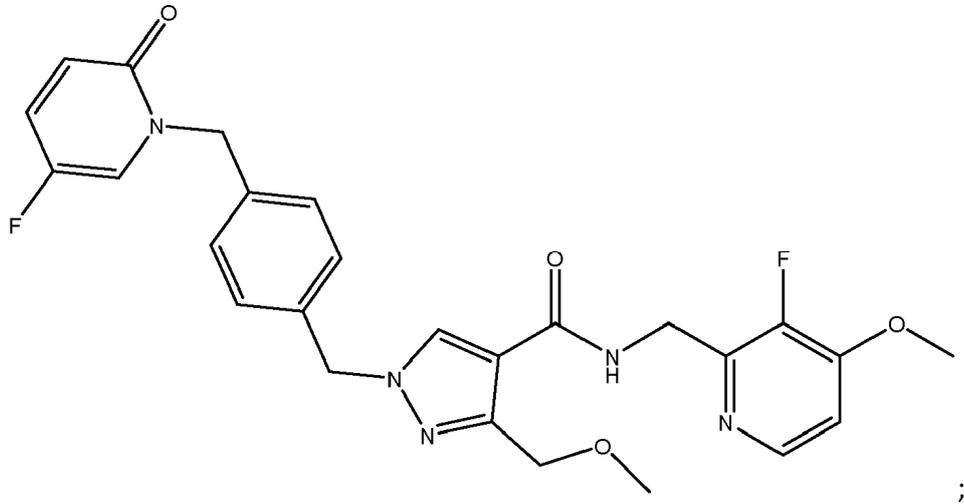
4. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

5

10

15

20



25

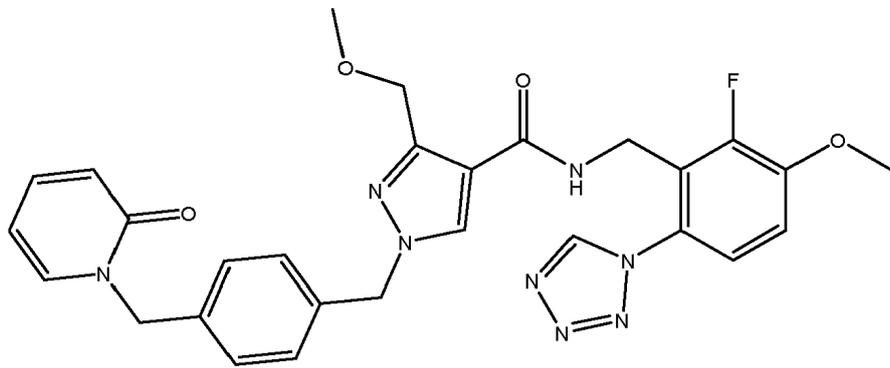
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

30

35

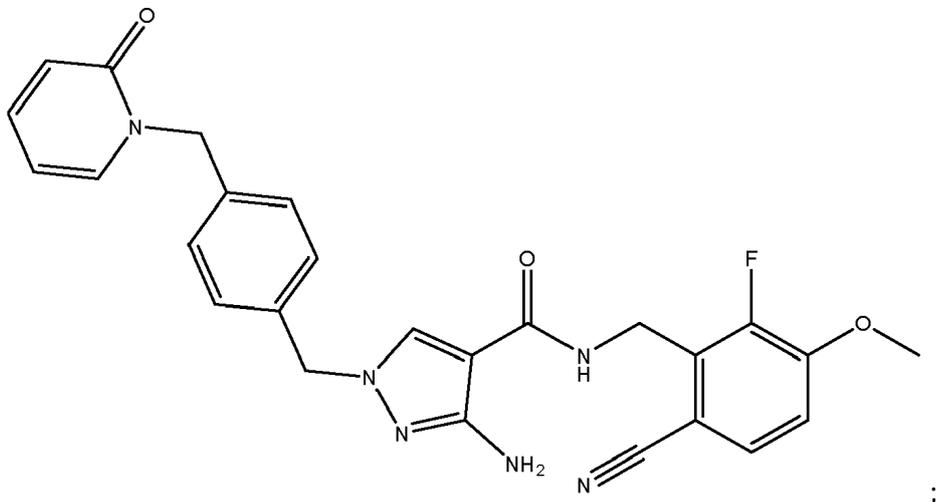
40



45

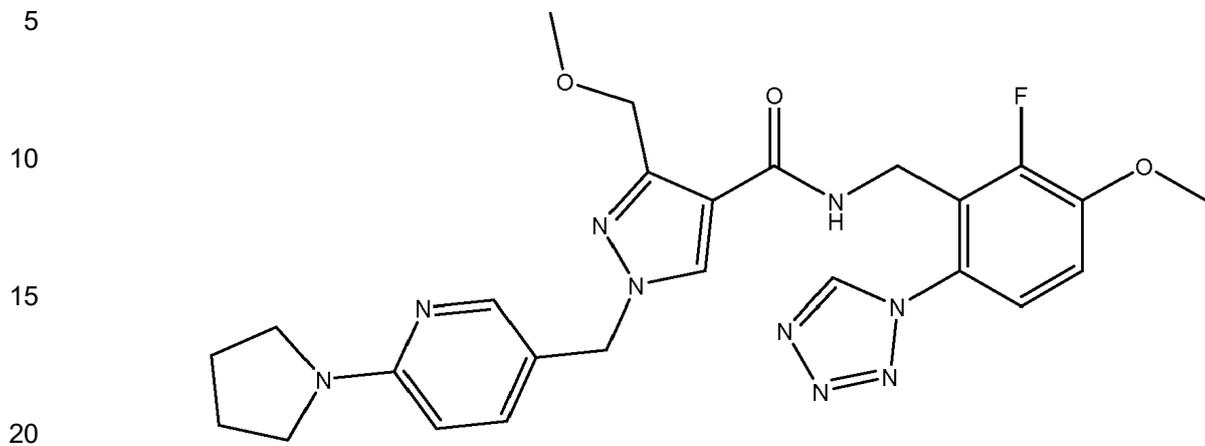
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:



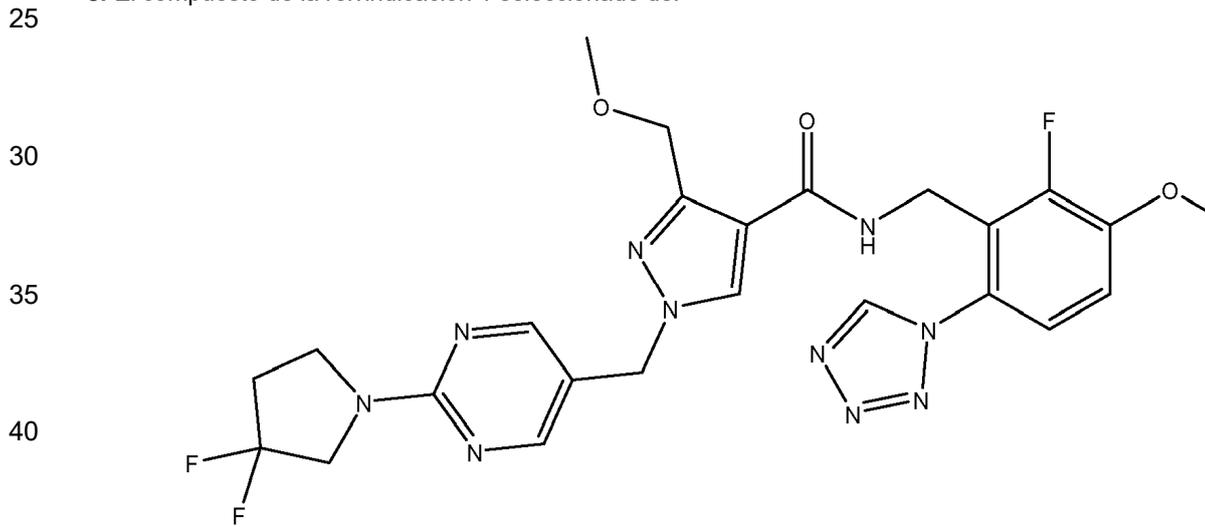
y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:



y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:



45 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en medicina.

11. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de caliceína plasmática, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína se selecciona de agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, coagulación de la sangre durante cirugía de derivación cardiopulmonar y sangrado de cirugía postoperatoria.

12. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección mediada por la caliceína plasmática es angioedema hereditario.

13. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad o afección mediada por la calicreína plasmática es el edema macular diabético.

5

14. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de calicreína plasmática, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática se selecciona de la permeabilidad vascular retiniana asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético.

10

15. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de calicreína plasmática, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática es oclusión de la vena retiniana.

15