

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 940 408**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 235/30</b>	(2006.01)		
<b>C07D 235/32</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 487/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 498/10</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2018 PCT/EP2018/072398**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2019 WO19038215**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2018 E 18753209 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2022 EP 3672952**

54 Título: **Derivados de benzoimidazol como antagonistas de los receptores de adenosina**

30 Prioridad:

**21.08.2017 EP 17187101**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.05.2023**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**TANZER, EVA-MARIA;  
SCHIEMANN, KAI y  
KLEIN, MARKUS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

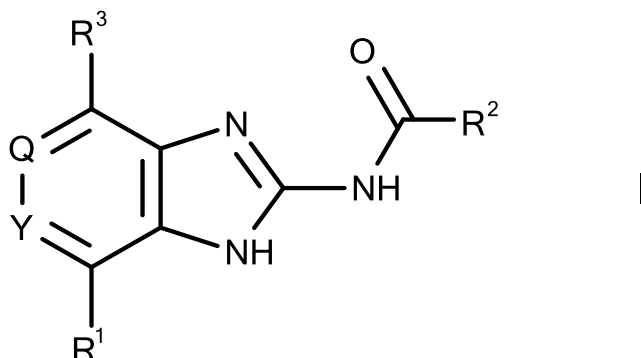
ES 2 940 408 T3

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 benzoimidazol como antagonistas de los receptores de adenosina

La invención se refiere a derivados de benzoimidazol de fórmula general I,



- 5 y los compuestos de la presente invención para su uso como medicamentos en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos hiperproliferativos o infecciosos en mamíferos, especialmente en humanos, y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

## Antecedentes de la invención

- 10 La adenosina es un modulador ubicuo de numerosas actividades fisiológicas, especialmente dentro de los sistemas cardiovascular, nervioso e inmunológico. La adenosina está relacionada tanto estructural como metabólicamente con los nucleótidos bioactivos adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), adenosina monofosfato (AMP) y adenosín monofosfato cíclico (AMPc), el agente de metilación bioquímico S-adenosil-L-metionina (SAM) y, estructuralmente, con las coenzimas NAD, FAD y coenzima A y el ARN.

- 15 A través de los receptores de la superficie celular, la adenosina modula diversas funciones fisiológicas incluidas la inducción de sedación, vasodilatación, supresión de la frecuencia cardíaca y contractibilidad, inhibición de la agregabilidad de plaquetas, estimulación de la gluconeogénesis e inhibición de la lipólisis. Los estudios muestran que la adenosina es capaz de activar a las adenilato ciclasas, abrir los canales de potasio, reducir el flujo a través de los canales de calcio e inhibir o estimular el recambio de fosfoinosítidos a través de los mecanismos mediados por receptores (Muller C. E. y Stein B., *Current Pharmaceutical Design*, 2: 501, 1996; Muller C. E., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 7(5): 419, 1997).

- 20 Los receptores de adenosina pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se han caracterizado farmacológica, estructural y funcionalmente cuatro subtipos principales de receptores de adenosina (Fredholm y cols., *Pharm. Rev.*, 46: 143-156, 1994) que se denominan A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub>. Aunque el mismo receptor de adenosina puede unirse a diferentes proteínas G, los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> de adenosina normalmente se unen a proteínas G inhibitoras denominadas G<sub>i</sub> y G<sub>o</sub> que inhiben a la adenilato ciclasa y regulan por disminución los niveles celulares de AMPc. Por el contrario, los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> de adenosina se unen a proteínas G estimuladoras denominadas G<sub>s</sub> que activan a la adenilato ciclasa y aumentan los niveles intracelulares de AMPc (Linden J., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41: 775-87 2001).

- 30 Según la invención, los «ligandos selectivos de los receptores de adenosina» son sustancias que se unen de manera selectiva a uno o más subtipos de receptores de adenosina, bien mimetizando la acción de la adenosina (agonistas de la adenosina) o bloqueando dicha acción (antagonistas de la adenosina). Según su selectividad por el receptor, los ligandos selectivos de los receptores de adenosina pueden dividirse en diferentes categorías, por ejemplo, ligandos que se unen selectivamente a los receptores A<sub>1</sub> o A<sub>2</sub> y, en este último caso también, por ejemplo, aquellos que se unen selectivamente a los receptores A<sub>2A</sub> o A<sub>2B</sub>. También existen ligandos de los receptores de adenosina que se unen selectivamente a la mayoría de los subtipos de receptores de adenosina, por ejemplo, ligandos que se unen de forma selectiva a los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, pero no a los A<sub>3</sub>. La selectividad por receptor mencionada anteriormente puede determinarse mediante el efecto de las sustancias sobre las líneas celulares que, tras la transfección estable con el correspondiente ADNc, expresan los subtipos de receptores en cuestión (Olah, M. E. y cols., *J. Biol. Chem.*, 267: 10764-10770, 1992). El efecto de las sustancias sobre estas líneas celulares puede controlarse mediante la medición bioquímica del AMPc mensajero intracelular (Klotz, K. N. y cols., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 357: 1-9, 1998).

Es sabido que el sistema de receptores A<sub>1</sub> incluye la activación de la fosfolipasa C y la modulación de los canales iónicos tanto de potasio como de calcio. El subtipo A<sub>3</sub>, además de su asociación con la adenilato ciclasa, también estimula a la fosfolipasa C por lo que activa los canales iónicos de calcio.

5 Se ha clonado el receptor A<sub>1</sub> (326-328 aminoácidos) de varias especies (cánidos, humano, rata, perro, pollo, bovino, cobaya) con una identidad de secuencia del 90-95 % entre las especies de mamíferos. El receptor A<sub>2A</sub> (409-412 aminoácidos) se ha clonado a partir de cánidos, rata, humano, cobaya y ratón. El receptor A<sub>2B</sub> (332 aminoácidos) se ha clonado a partir de humano y ratón, encontrándose una homología del 45 % entre el receptor A<sub>2B</sub> humano y los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub> también humanos. El receptor A<sub>3</sub> (317-320 aminoácidos) se ha clonado a partir de humano, rata, perro, conejo y oveja.

10 Se ha sugerido que los subtipos de receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub> tienen funciones complementarias en la regulación del suministro de energía de la adenosina. La adenosina, que es un producto metabólico del ATP, difunde desde la célula y actúa a nivel local activando los receptores de adenosina para disminuir la demanda de oxígeno (A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub>) o aumentar el aporte de oxígeno (A<sub>2A</sub>) reestableciendo de este modo el equilibrio de aporte/demanda de energía en el tejido. Las acciones de ambos subtipos son aumentar la cantidad de oxígeno disponible para los tejidos y proteger a las células frente al daño causado por un desequilibrio de oxígeno a corto plazo. Una de las funciones importantes de la adenosina endógena es prevenir los daños durante traumatismos como la hipoxia, isquemia, hipotensión y actividad epiléptica. Adicionalmente, es sabido que la unión de agonistas de los receptores de adenosina a los mastocitos que expresan el receptor A<sub>3</sub> de rata tiene como resultado un aumento de las concentraciones de inositol trifosfato y calcio intracelular, lo que potencia la secreción inducida por antígeno de mediadores inflamatorios. Por tanto, los receptores A<sub>3</sub> participan mediando en las crisis asmáticas y en otras respuestas alérgicas.

Estos receptores de adenosina están codificados por genes característicos y se clasifican según su afinidad por los análogos de adenosina y antagonistas metilxantina (Klinger y cols., Cell Signal., 14 (2): 99-108, 2002).

25 Con respecto a la función de la adenosina sobre el sistema nervioso, las primeras observaciones se realizaron sobre los efectos de la cafeína, la más utilizada de todas las drogas psicoactivas. En realidad, la cafeína es un conocido antagonista de los receptores de adenosina que puede mejorar el estado de conciencia y las habilidades de aprendizaje de los mamíferos. La vía de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina es responsable de estos efectos (Fredholm y cols., Pharmacol. Rev., 51 (1): 83-133, 1999; Huang y cols., Nat Neurosci., 8 (7): 858-9, 2005) y los efectos de la cafeína sobre la vía de señalización de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina alentaron a la investigación de antagonistas de A<sub>2A</sub> potentes y altamente específicos.

30 En mamíferos, los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina tienen una distribución limitada en el cerebro y se encuentran en el cuerpo estriado, el tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens (Dixon y cols., Br. J. Pharmacol., 118 (6): 1461-8, 1996). Pueden observarse niveles de expresión elevados e intermedios en células inmunitarias, corazón, pulmón y vasos sanguíneos. En el sistema periférico, parece que G<sub>3</sub> es la principal proteína G asociada con los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina, aunque se ha demostrado que los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina del cuerpo estriado median sus efectos a través de la activación de una proteína G denominada G<sub>oif</sub> (Kull y cols. Mol. Pharmacol., 58 (4): 772-7, 2000), que es similar a G<sub>3</sub> y también se une a la adenilato ciclasa.

40 Hasta la fecha, los estudios realizados en ratones genéticamente modificados y los análisis farmacológicos sugieren que el receptor A<sub>2A</sub> representa una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de los trastornos y enfermedades del sistema nervioso central (SNC) como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (THDA), el ictus (lesión cerebral isquémica) y la enfermedad de Alzheimer (Fredholm y cols., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 45: 385-412, 2005; Higgins y cols.; Behav. Brain Res. 185: 32-42, 2007; Dall' Igna y cols., Exp. Neurol., 203 (1): 241-5, 2007; Arendash y cols., Neuroscience, 142 (4): 941-52, 2006; Trends in Neurosci., 29 (11), 647-654, 2006; Expert Opinion Ther. Patents, 17, 979-991, 2007; Exp. Neurol., 184 (1), 285-284, 2003; Prog. Brain Res, 183, 183-208, 2010; J. Alzheimer Dis., supl. 1, 117-126, 2010; J. Neurosci., 29 (47), 14741-14751, 2009; Neuroscience, 166 (2), 590-603, 2010; J. Pharmacol. Exp. Ther., 330 (1), 294-303, 2009; Frontiers Biosci., 13, 2614-2632, 2008), así como en diversas psicosis de origen orgánico (Weiss y cols., Neurology, 61 (11 supl. 6): 88-93, 2003).

50 El uso de ratones *knockout* para receptores A<sub>2A</sub> de adenosina ha demostrado que la inactivación de este tipo de receptores de adenosina protege frente a la muerte de células neuronales inducida por isquemia (Chen y cols., J. Neurosci., 19 (21): 9192-200, 1999 y Monopoli y cols., Neuroreport, 9 (17): 3955-9, 1998) y por la toxina mitocondrial 3-NP (Blum y cols., J. Neurosci., 23 (12): 5361-9, 2003). Estos resultados proporcionaron la base para el tratamiento de la isquemia y la enfermedad de Huntington con antagonistas de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina. El bloqueo de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina también tiene un efecto antidepressivo (El Yacoubi y cols., Neuropharmacology, 40 (3): 424-32, 2001). Finalmente, este bloqueo impide que se produzca una disfunción de la memoria (Cunha y cols., Exp. Neurol., 210 (2): 776-81, 2008; Takahashi y cols., Front. Biosci., 13: 2614-32, 2008) y esta podría ser una vía terapéutica prometedora para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Para revisiones relacionadas con los receptores  $A_{2A}$  de adenosina véase, por ejemplo, Moreau y cols. (Brain Res. Reviews 31: 65-82, 1999) y Svenningsson y cols. (Progress in Neurobiology 59: 355-396, 1999).

Hasta la fecha, varios antagonistas de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina han mostrado un potencial prometedor para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Como ejemplo, en EE. UU. se completó un ensayo clínico en fase III con KW-6002 (istradefilina) después de que los estudios demostraran su eficacia para el alivio de los síntomas de la enfermedad (Bara-Himenez y cols., Neurology, 61 (3): 293-6, 2003 y Hauser y cols., Neurology, 61 (3): 297-303, 2003). SCH420814 (preladenant), que se está estudiando en un ensayo clínico en fase II en EE. UU., produce una mejora de la función motora en modelos animales de enfermedad de Parkinson (Neustadt y cols., Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (5): 1376-80, 2001) así como en pacientes humanos (Hunter J. C, póster Boston 2006 - <http://www.a2apd.org/Speaker abstracts/Hunter.pdf>).

Además de la apreciada utilidad de los antagonistas de los receptores  $A_{2A}$  para tratar enfermedades neurodegenerativas, esos compuestos se han considerado para indicaciones sintomáticas complementarias. Estas se basan en la evidencia de que la activación de los receptores  $A_{2A}$  puede contribuir a la fisiopatología de una amplia gama de trastornos y disfunciones neuropsiquiátricas como depresión, somnolencia diurna excesiva, síndrome de piernas inquietas, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y fatiga cognitiva (Neurology, 61 (supl. 6), 82-87, 2003; Behav. Pharmacol., 20 (2), 134-145, 2009; CNS Drug Discov., 2 (1), 1-21, 2007).

Algunos autores sugieren la aplicación de antagonistas de  $A_{2A}$  para el tratamiento de la diabetes (documentos WO1999035147 y WO2001002400). Otros estudios sugieren la implicación de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina en la curación de heridas o en la fibrilación auricular (Am. J. Path., 6, 1774-1778, 2007; Arthritis & Rheumatism, 54 (8), 2632-2642, 2006).

Algunos de los antagonistas potentes de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina descubiertos en el pasado por las compañías farmacéuticas se han llevado a ensayos clínicos mostrando resultados positivos y demostraron el potencial de esta clase de compuestos para el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos como las enfermedades de Parkinson, Huntington o Alzheimer, así como de otras enfermedades relacionadas con el SNC como depresión, síndrome de piernas inquietas y trastornos del sueño y ansiedad (Clin. Neuropharmacol., 33, 55-60, 2010; J. Neurosci., 30 (48), 2010, 16284-16292; Parkinson Relat. Disord., 16 (6), 423-426, 2010; Expert Opinion Ther. Patents, 20(8), 987-1005, 2010; Current Opinion in Drug Discovery & Development, 13 (4), 466-480, 2010 y las referencias incluidas en el mismo; Mov. Disorders, 25 (2), S305, 2010).

Entre los inhibidores conocidos de  $A_{2A}$  se encuentran istradefilina (KW-6002), preladenant (SCH420814), SCH58261, CGS15943, tozadenant, vipadenant (V-2006), V-81444 (CPI-444, HTL-1071, PBF-509, Medi-9447, PNQ-370, ZM-241385, ASO-5854, ST-1535, ST-4206, DT1133 y DT-0926 que, en la mayoría de los casos se han desarrollado para la enfermedad de Parkinson.

Se han clonado los receptores  $A_{2B}$  de adenosina del hipotálamo de rata (Rivkees y Reppert, 1992), hipocampo humano (Pierce y cols., 1992) y mastocitos de ratón (Marquardt y cols., 1994), empleando técnicas convencionales de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores oligonucleotídicos degenerados diseñados para reconocer regiones conservadas de la mayoría de los receptores acoplados a proteína G. Los receptores  $A_{2B}$  de humanos comparten una homología de secuencia de aminoácidos del 86 al 87 % con los receptores  $A_{2B}$  de rata y ratón (Rivkees y Reppert, 1992; Pierce y cols., 1992; Marquardt y cols., 1994) y del 45 % con los receptores  $A_1$  y  $A_{2A}$  de humanos. Como era de esperar entre especies estrechamente relacionadas, los receptores  $A_{2B}$  de rata y ratón comparten una homología de secuencia de aminoácidos del 96 %. Por comparación, la identidad global de aminoácidos entre los receptores  $A_1$  de distintas especies es del 87 % (Palmer y Stiles, 1995). Los receptores  $A_{2A}$  comparten el 90 % de homología de secuencia entre especies (Ongini y Fredholm, 1996), encontrándose el mayor número de diferencias en el segundo lazo extracelular y en el dominio C-terminal largo (Palmer y Stiles, 1995). El grado más bajo (72 %) de identidad entre especies se observa en las secuencias de los receptores  $A_3$  (Palmer y Stiles, 1995).

El análogo de adenosina NECA sigue siendo el agonista de  $A_{2B}$  más potente (Bruns, 1981; Feoktistov y Biaggioni, 1993, 1997; Brackett y Daly, 1994), con una concentración que produce un efecto la mitad del máximo ( $EC_{50}$ ) para la estimulación de la adenilato ciclasa de aproximadamente 2  $\mu$ M. No obstante, no muestra selectividad y activa a otros receptores de adenosina incluso con mayor afinidad, con una  $EC_{50}$  en el rango nanomolar bajo ( $A_1$  y  $A_{2A}$ ) o nanomolar alto ( $A_3$ ). Por tanto, la caracterización de los receptores  $A_{2B}$  a menudo se basa en la falta de eficacia de los compuestos que son agonistas potentes y selectivos de otros tipos de receptores. Los receptores  $A_{2B}$  se han caracterizado mediante un método de exclusión, es decir, por la falta de eficacia de agonistas específicos para otros receptores. El agonista selectivo de  $A_{2A}$  CGS-21680 (Webb y cols., 1992), por ejemplo, ha resultado útil para diferenciar entre los receptores  $A_{2A}$  y  $A_{2B}$  de adenosina (Hide y cols., 1992; Chern y cols., 1993; Feoktistov y Biaggioni, 1995; van der Ploeg y cols., 1996). Ambos receptores se acoplan positivamente a la adenilato ciclasa y se activan mediante el agonista no selectivo NECA. CGS-21680 es prácticamente ineficaz sobre los receptores  $A_{2B}$  aunque es tan potente como NECA en la activación de los receptores  $A_{2A}$ , con una  $EC_{50}$  en el intervalo nanomolar bajo de ambos agonistas (Jarvis y cols., 1989; Nakane y Chiba, 1990; Webb y cols., 1992; Hide y cols.,

1992; Feoktistov y Biaggioni, 1993; Alexander y cols., 1996). Los receptores  $A_{2B}$  también tienen una afinidad muy baja por el agonista selectivo de  $A_1$  R-PIA (Feoktistov y Biaggioni, 1993; Brackett y Daly, 1994), así como por el agonista selectivo de  $A_3$   $N^6$ -(3-yodobencil)-N-metil-5'-carbamoiladenosina (IB-MECA) (Feoktistov y Biaggioni, 1997). El perfil de agonistas NECA > R-PIA = IB-MECA > CGS-21680 se determinó en células de eritroleucemia humana (HEL) para la acumulación de AMPc mediada por  $A_{2B}$ . La diferencia entre la  $EC_{50}$  para NECA y el resto de los agonistas es de aproximadamente 2 órdenes de magnitud. Por tanto, las respuestas mostradas por NECA a concentraciones en el rango micromolar bajo (1-10  $\mu$ M), pero no por R-PIA, IB-MECA o CGS-21680, son características de los receptores  $A_{2B}$ .

Mientras que los receptores  $A_{2B}$  tienen, en general, una afinidad más baja por los agonistas en comparación con otros subtipos de receptores, esto no se cumple para los antagonistas. La relación entre estructura y actividad de los antagonistas de adenosina sobre los receptores  $A_{2B}$  no se ha caracterizado por completo, aunque al menos algunas xantinas son antagonistas tan potentes o más de los subtipos de receptores  $A_{2B}$  que de otros subtipos. En especial, DPSPX (1,3-dipropil-8-sulfofenilxantina), DPCPX (1,3-dipropil-8c-iclopentilxantina), DPX (1,3 dietilfenilxantina), el fármaco antiasmático enprofilina (3-n-propilxantina) y el compuesto no xantina 2,4-dioxobenzopteridina (aloxazina) tienen afinidades en el rango nM medio a alto.

Otros inhibidores de  $A_{2B}$  conocidos son ATL801, PSB-605, PSB-1115, ISAM-140, GS6201, MRS1706 y MRS1754.

En este documento se describe que los receptores de adenosina tienen una función no superflua en la regulación por disminución de la inflamación *in vivo* actuando como «PARADA» fisiológica (mecanismo de terminación) que puede limitar la respuesta inmunitaria y, por tanto, proteger a los tejidos normales de un daño inmune excesivo durante la patogénesis de diferentes enfermedades.

Los antagonistas de los receptores  $A_{2A}$  proporcionan un aumento a largo plazo de las respuestas inmunitarias reduciendo la tolerancia mediada por linfocitos T a los estímulos antigénicos, aumentando la inducción de linfocitos T de memoria y la eficacia de la administración de anticuerpos pasivos para el tratamiento del cáncer y las enfermedades infecciosas mientras que los agonistas de los receptores  $A_{2A}$  proporcionan reducción a largo plazo de las respuestas inmunitarias potenciando la tolerancia mediada por linfocitos T a los estímulos antigénicos, en especial reduciendo el uso de fármacos inmunosupresores en determinadas afecciones.

La modulación inmunitaria es un aspecto crítico del tratamiento de varias enfermedades y trastornos. En particular, los linfocitos T presentan una función vital en la lucha contra las infecciones y tienen la capacidad de reconocer y destruir las células cancerosas. La mejora de las respuestas mediadas por linfocitos T es un componente clave para potenciar las respuestas a fármacos. No obstante, es fundamental en la modulación inmunitaria que cualquier mejora de una respuesta inmunitaria esté equilibrada con la necesidad de prevenir la autoinmunidad así como la inflamación crónica. La inflamación crónica y el autorreconocimiento mediante linfocitos T es la causa principal para la patogénesis de trastornos sistémicos como artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico. Adicionalmente, es necesaria una inmunosupresión prolongada para prevenir el rechazo de órganos e injertos trasplantados.

La inmunosupresión inducida por tumor es un obstáculo importante para la eficacia de los tratamientos antineoplásicos actuales. Debido a su notable eficacia clínica frente a una gama más amplia de cánceres, los éxitos recientes con inhibidores del bloqueo de los puntos de control inmunitario como anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PDL1 están revolucionando los tratamientos antineoplásicos.

La adenosina es una de las nuevas dianas inmunosupresoras prometedoras que se han descubierto en estudios preclínicos. Este metabolito es producido por la ectoenzima CD73 expresada en las células supresoras del huésped y en las células tumorales. El aumento de la expresión de CD73 se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con varios cánceres como el cáncer colorrectal (Liu y cols., J. Surgical Oncol, 2012), cáncer gástrico (Lu y cols., World J. Gastroenterol., 2013) y cáncer de vejiga (Xiong y cols., Cell and Tissue Res., 2014). Los estudios preclínicos han demostrado que los efectos protumorales de CD73 pueden estar dirigidos (al menos en parte) por la inmunosupresión mediada por adenosina. Como se ha descrito anteriormente, la adenosina se une a cuatro receptores conocidos  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$ , y la activación de los receptores  $A_{2A}$  y  $A_{2B}$  es conocida por suprimir las funciones efectoras de muchas células inmunes, es decir, los receptores  $A_{2A}$  y  $A_{2B}$  inducen una acumulación dependiente de adenilato ciclasa de AMPc que lleva a la inmunosupresión. Puesto que el uso de antagonistas de  $A_1$  y  $A_3$  podría contrarrestar el efecto deseado y los agonistas de  $A_1$  and  $A_3$  sirven como posibles fármacos cardioprotectores, es necesario conseguir una selectividad hacia  $A_1$  y  $A_3$  (Antonioli y cols., Nat. Rev. Cancer, 2013, Thiel y cols., Microbes and Infection, 2003). En el microambiente tumoral, se ha demostrado que la activación de ambos receptores  $A_{2A}$  y  $A_{2B}$  suprime la inmunidad antitumoral y aumenta la diseminación de los tumores CD73. Además, el bloqueo de  $A_{2A}$  o  $A_{2B}$  con moléculas pequeñas antagonistas puede reducir las metástasis tumorales. Se ha encontrado que el bloqueo de los receptores  $A_{2A}$  puede superar a los mecanismos de escape tumoral que incluyen tanto la anergia como la inducción de linfocitos T reguladores causada por las células tumorales, y causar susceptibilidad tumoral prolongada al tratamiento. Ohta y cols. mostraron el rechazo de aproximadamente el 60 % de los tumores de tipo melanoma CL8-1 establecidos en ratones deficientes en el receptor  $A_{2A}$  en comparación

con la ausencia de rechazo en ratones normales (Ohta, y cols.; PNAS 103 (35): 13132-7, 2006). En consonancia, los investigadores también mostraron mejora en la inhibición del crecimiento tumoral, destrucción de las metástasis y prevención de la neovascularización por linfocitos T antitumorales tras el tratamiento con un antagonista de los receptores A<sub>2A</sub>.

5 Se ha demostrado que los tumores escapan a la destrucción inmunitaria impidiendo la activación de los linfocitos T mediante la inhibición de los factores coestimuladores en las familias B7-CD28 y TNF, así como atrayendo a linfocitos T reguladores, que inhiben las respuestas de linfocitos T antitumorales (Wang, Cancer. Semin. Cancer. Biol. 16: 73-79, 2006; Greenwald, y cols., Ann. Rev. Immunol. 23: 515-48, 2005; Watts, Ann. Rev. Immunol. 23: 23-68, 2005; Sadum y cols., Clin. Cane. Res. 13 (13): 4016-4025, 2007). Debido a que la expresión de los receptores A<sub>2A</sub> aumenta en los linfocitos tras su activación, los tratamientos que liberan respuestas efectoras de los linfocitos, como anti-CTLA-4 y anti-PD-1, pueden aumentar también los efectos de inmunosupresión mediada por A<sub>2A</sub>. El bloqueo de los puntos de control inmunitario en combinación con antagonistas de A<sub>2A</sub> o dobles de A<sub>2A/2B</sub> aumenta la magnitud de las respuestas inmunitarias a los tumores y las metástasis. Por consiguiente, la combinación de inhibición de A<sub>2A</sub> con un tratamiento anti-PD1 potencia la producción de IFN-γ por los linfocitos T en un cocultivo con células tumorales MC38, mejora la supervivencia de los ratones en un modelo de tumor mamario 4T1 y disminuye el crecimiento tumoral en tumores AT-3ova<sup>dim</sup> CD73<sup>+</sup> (Beavis y cols., Cancer Immunol. Res., 2015; Mittal y cols., Cancer Res., 2014).

Adicionalmente, los estudios preclínicos demostraron que la inhibición de A<sub>2B</sub> induce una disminución del crecimiento tumoral y una prolongación de la supervivencia de los ratones en modelos de carcinoma pulmonar de Lewis, carcinoma de vejiga MB49 y ortotópico de carcinoma mamario 4T1 (Ryzhov y cols., 2009, Cekic y cols., 2012) y la combinación de inhibición de A<sub>2B</sub> con tratamiento anti-PD-1 reduce las metástasis pulmonares de tumores melanoma B16-F10 y mejora la supervivencia de los ratones en el modelo de tumor mamario 4T1.

En el documento WO 03/050241 se describen los métodos para aumentar la respuesta inmunitaria a un antígeno, aumentando la eficacia de las vacunas o la respuesta inmunitaria frente a un antígeno tumoral o la destrucción del tumor mediada por células inmunes administrando un agente que inhibe la adenosina extracelular o sus receptores.

En los documentos WO 2004/089942, WO 2005/000842 y WO 2006/008041 se describen derivados de benzotiazol, incluido el tozadenant, como inhibidores de A<sub>2A</sub> para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En los documentos WO 2004/092171 y WO 2005/028484 se describen derivados de tiazolopiridina y pirazolopirimidina similares también como inhibidores de A<sub>2A</sub> para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. No obstante, estos compuestos no muestran una actividad inhibitoria de A<sub>2B</sub> significativa y solo muestran buenas propiedades farmacocinéticas en la rata, el modelo animal para la enfermedad de Parkinson, pero no en el ratón, el modelo animal para el cáncer. Adicionalmente, no se demuestra que los compuestos sean capaces de prevenir la inmunosupresión y, por tanto, son capaces de ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de metástasis y la prevención de la neovascularización.

Por tanto, sigue existiendo una necesidad de tratamientos que proporcionen un aumento prolongado de las respuestas inmunitarias a antígenos específicos, especialmente para el tratamiento y prevención de enfermedades hiperproliferativas e infecciosas y, de este modo, el objeto de la presente invención ha sido proporcionar métodos de tratamiento que permitan protocolos de tratamiento simplificados y potenciar las respuestas inmunitarias frente a determinados antígenos. Un objeto específico de la invención era proporcionar métodos mejorados de prevención o tratamiento de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos en un huésped, especialmente proporcionar antagonistas eficaces de A<sub>2A</sub> o dobles de A<sub>2A/2B</sub> para el tratamiento y prevención de estas enfermedades.

### Resumen de la invención

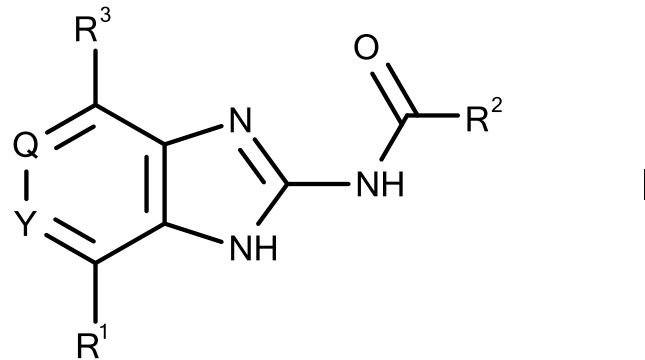
45 Sorprendentemente, se ha encontrado que los derivados de benzoimidazol según la invención son inhibidores altamente eficaces de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina o ambos receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> de adenosina y, al mismo tiempo, tienen una alta selectividad sobre los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> de adenosina y, por tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades y trastornos hiperproliferativos como el cáncer y enfermedades y trastornos infecciosos.

50 En particular, a diferencia del antagonista conocido de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente una actividad doble sobre A<sub>2A/A2B</sub> que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente o los compuestos de la presente invención muestran al menos una actividad inhibitoria alta de A<sub>2A</sub> junto con otras ventajas sorprendentes que se describen en este documento y presentan una alta eficacia en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.

Adicionalmente, en comparación con el antagonista conocido de los receptores  $A_{2A}$  de la adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención sorprendentemente muestran mejores propiedades farmacocinéticas en ratones como modelo animal significativo para el cáncer, lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente.

Asimismo, según se ha discutido anteriormente, la adenosina en el microambiente tumoral puede inhibir la actividad de los linfocitos T mediante la señalización a través de los receptores  $A_{2A}$  y suprimir la secreción de citoquinas por los linfocitos T. Los agonistas específicos de  $A_{2A}$  como CGS-21680, al igual que la adenosina, inhiben la secreción *in vitro* e *in vivo* de citoquinas por parte de linfocitos T. Por el contrario, los posibles antagonistas de  $A_{2A}$  o los antagonistas dobles de  $A_{2A}/A_{2B}$  pueden rescatar a los linfocitos T de esta inhibición. Al contrario que el antagonista conocido de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina tozadenant, los compuestos de la presente invención han mostrados ser capaces de rescatar a los linfocitos T de la inhibición e impedir la supresión de la secreción de citoquinas inducida por adenosina o agonistas específicos de  $A_{2A}$  como CGS-2168, lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos según se ha descrito anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención sorprendentemente son capaces de prevenir la inmunosupresión y, de este modo, son capaces de ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de metástasis y la prevención de la neovascularización.

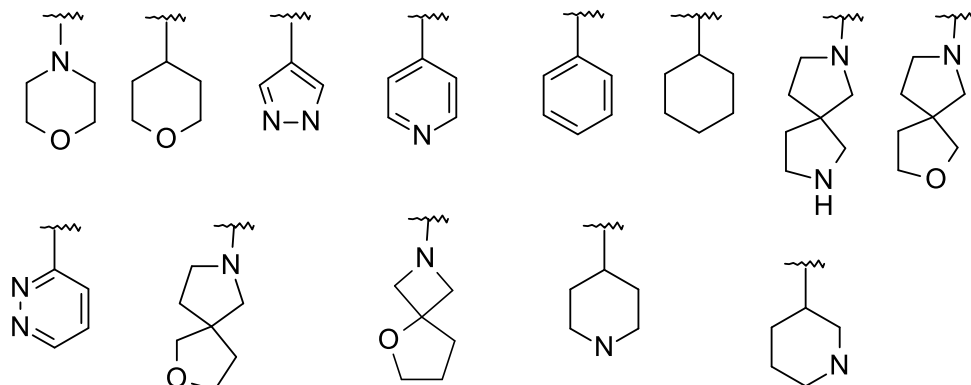
La invención se refiere a derivados de benzoimidazol de fórmula general I,

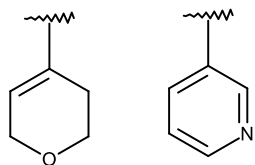


20 donde

Q, Y son independientemente entre sí CH,

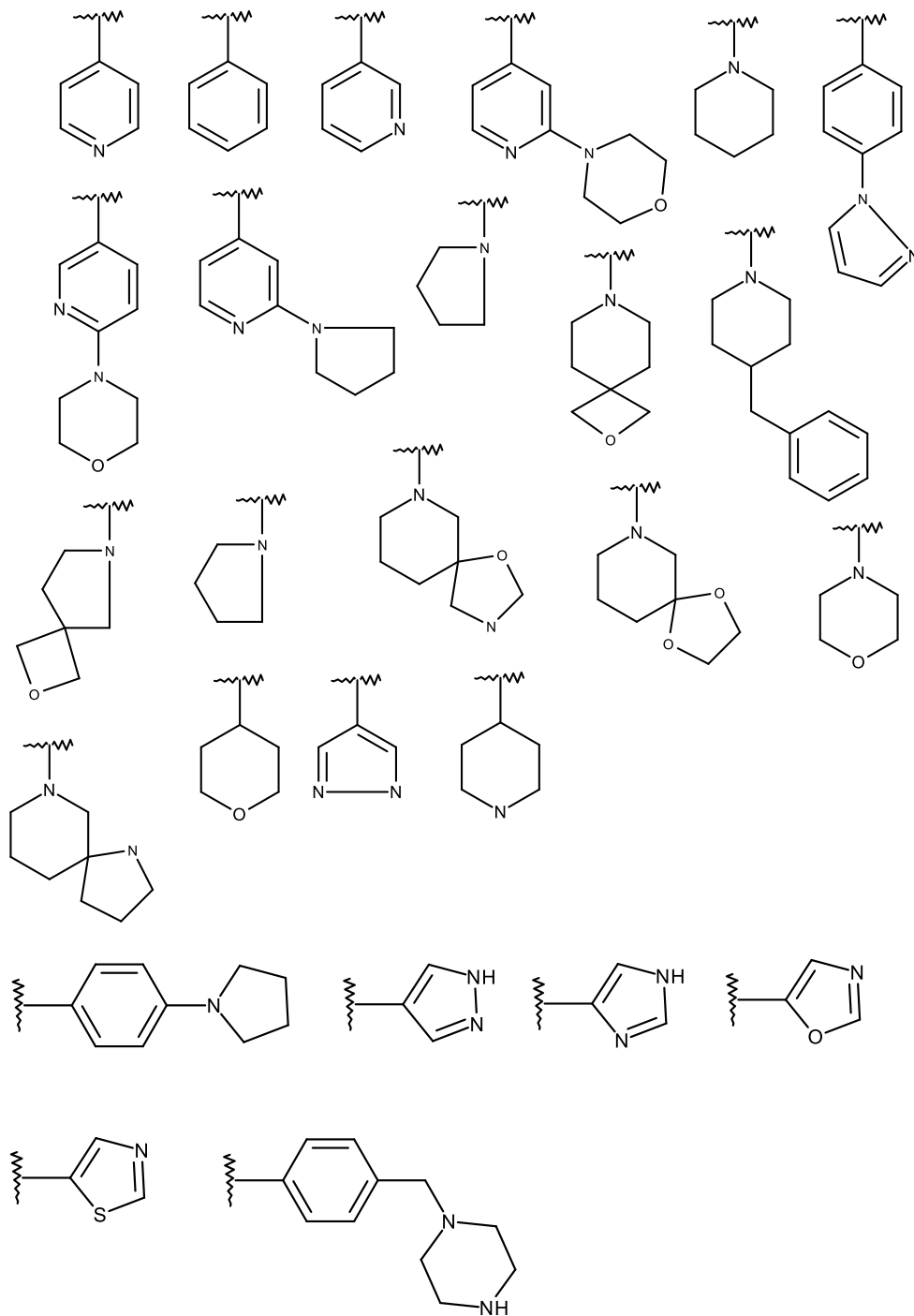
R<sup>1</sup> es Br o una de las siguientes estructuras:





que no están sustituidas o están mono, di o trisustituidas con R<sup>4</sup>

R<sup>2</sup> es una de las siguientes estructuras:



que no están sustituidas o están mono, di o trisustituidas con R<sup>5</sup>

R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub>,

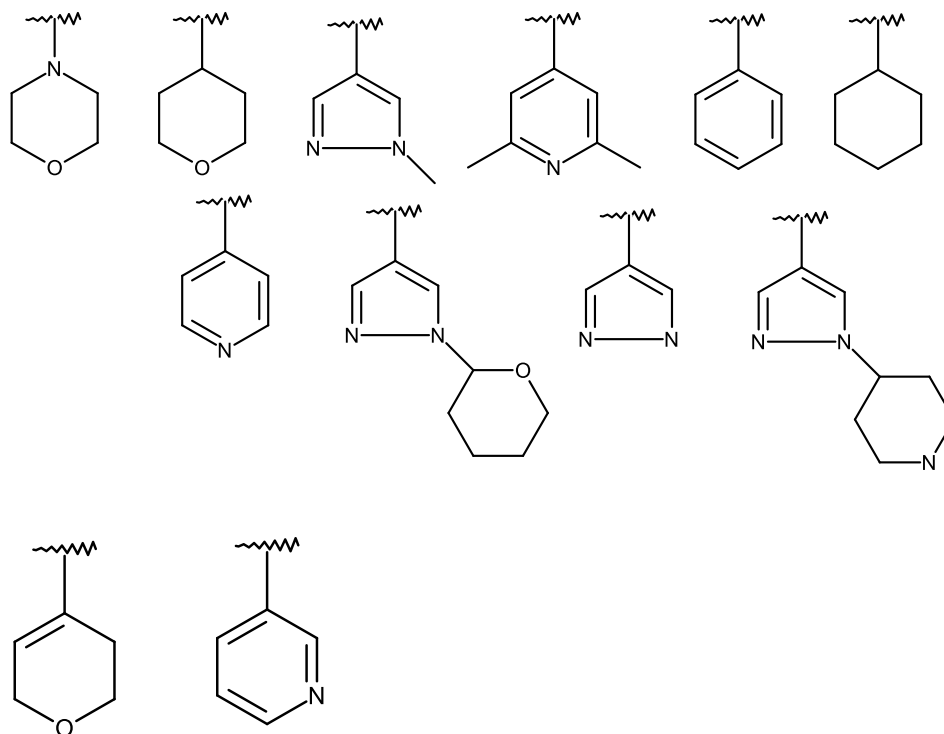
R<sup>4</sup> es H, R<sup>5</sup>, =S, =NR<sup>5</sup>, =O, OH, COOH, Hal, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, o alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por R<sup>5</sup> y en el que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -COO-, -CONH-, -NCH<sub>3</sub>CO-, -CONCH<sub>3</sub>-, -C≡C- y/o grupos -CH=CH- y/o, además, 1-10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o alquilo cíclico mono o bicíclico con 3-7 átomos de C que no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos por R<sup>5</sup> y en el que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>-, -COO-, -CONH-, -NCH<sub>3</sub>CO-, -CONCH<sub>3</sub>-, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o, además, 1-10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o heteroarilo, heterociclilo, arilo y alquilarilo cíclico mono o bicíclico, que contienen 3 a 14 átomos de carbono y 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, que no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos por R<sup>5</sup>,

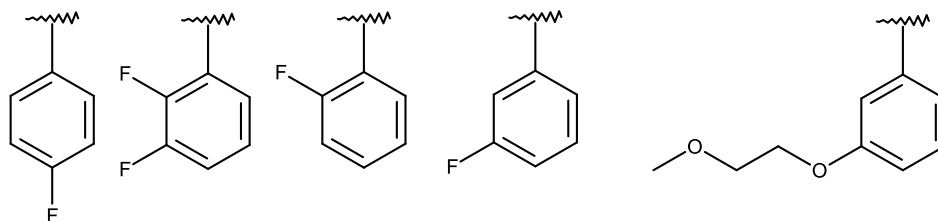
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo compuesto por H, =S, =NH, =O, OH, COOH, Hal, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C en los que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -COO-, -CONH-, -NCH<sub>3</sub>CO-, -CONCH<sub>3</sub>-, -C≡C- y/o grupos -CH=CH- y/o, además, 1-10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

Hal es F, C, Br o I,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

25 La invención preferiblemente se refiere a un compuesto de fórmula I, donde R<sup>1</sup> es Br o una de las siguientes estructuras:





que no están sustituidas o están mono, di o trisustituidas con R<sup>5</sup>

y donde Q, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados descritos en la reivindicación 1, y las sales, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 En particular, la invención preferiblemente se refiere a un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:

N.º	Nomenclatura IUPAC
2	4-Fluoro-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
3	2-Bromo-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-isonicotinamida
4	2-Bromo-N-(4-bromo-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-isonicotinamida
5	6-Bromo-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-nicotinamida
6	6-Bromo-N-(4-bromo-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-nicotinamida
7	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
8	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida
10	4-Clorometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
11	4-Etilaminometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
12	(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
13	4-Aminometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
15	4-Imidazol-1-ilmetil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
16	(4-Ciclohexil-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
17	N-(4-Ciclohexil-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
21	4-Hidroxi-N-(7-metoxi-4-morfolin-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxamida
22	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
23	N-(7-Metoxi-4-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
24	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
26	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
28	(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
29	N-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-6-morfolin-4-il-nicotinamida
30	2-(3-Hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-isonicotinamida
31	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico
32	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico

33	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxílico
34	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
35	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
36	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
37	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 4-metoxi-piperidin-1-carboxílico
38	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico
39	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
40	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
41	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
43	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxamida
44	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
45	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
46	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]morfolin-4-carboxamida
47	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
48	4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
49	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(metoximetil)benzamida
50	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
51	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
52	4-(2-Hidroxietil)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamida
53	3-Butil-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida
54	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-fenoxipiperidin-1-carboxamida
55	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(piridin-3-il)piperidin-1-carboxamida
56	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metilpropil)piperidin-1-carboxamida
57	N-[4-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-(morfolin-4-il)piridin-4-carboxamida
58	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-oxopiperidin-1-carboxamida
60	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
62	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-5-oxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida
63	4-Fluoro-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
64	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-6-oxaspiro[2.5]octano-1-carboxamida
65	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4.5-b]piridin-3-iloxi)pirazin-2-carboxamida

66	Clorhidrato de (clorometil){2-[(1-{[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil}-4-metilpiperidin-4-il)oxi]etil})dimetilazanio
67	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
68	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
69	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
70	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida
71	4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
72	(1S,2S)-2-Bromo-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
73	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-carboxamida
74	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
75	4-Bencil-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida
76	4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
77	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-benzofuran-5-carboxamida
78	4-Hidroxi-N-{7-metoxi-4-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
79	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
80	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-benzofuran-5-carboxamida
81	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(morfolin-4-il)pirazin-2-carboxamida
83	4-Bencil-4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-carboxamida
84	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,2-oxazol-3-carboxamida
85	N-[7-Metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxamida
86	1-(1-Cloro-3-hidroxiopropan-2-il)-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida
87	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-6-(morfolin-4-il)piridazin-3-carboxamida
88	4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
89	4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
90	4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
91	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-6-(morfolin-4-il)piridazin-3-carboxamida
92	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(prop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxamida
93	N4-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
94	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida
95	2-Bromo-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
96	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
97	4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida

98	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida
99	3-Amino-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
100	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
101	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxamida
102	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(prop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxamida
103	4-Bencil-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida
104	2-[(3S)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
105	2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
106	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)piridin-4-carboxamida
107	2-[(3R)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
108	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxamida
109	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
110	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
111	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
112	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carboxamida
113	(5R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
114	(5S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
115	(5S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
116	(5R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
117	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
118	2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
119	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)piridin-4-carboxamida
120	2-(4-Fluorofenoxi)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metilpropanamida
121	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carboxamida
122	2-(3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
123	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
124	Ácido 1-[[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil]piperidin-4-carboxílico
125	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
126	N1-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1,4-dicarboxamida
127	4-(Dimetilamino)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
128	4-Hidroxi-N-{7-metoxi-4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
129	N-[7-Metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

130	Ácido 2-(1-([7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil)piperidin-4-il)acético
131	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(2-metilfenil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
132	Ácido 2-(1-([7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil)piperidin-4-il)acético
133	N4-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
134	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
135	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida
136	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
137	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
138	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
139	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida
140	(3R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
141	(3S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
142	2-[(3R)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]acetamida
143	2-[(3S)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]acetamida
144	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
145	4-(4-{2-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-7-il]-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo
146	Ácido 4-[[2-amino-7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]metil]benzoico
147	(3S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
148	(3R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
149	(5S)-N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
150	(5R)-N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
151	4-Hidroxi-N-{7-metoxi-4-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
152	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(morfolin-4-il)metil]benzamida
153	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-[(5R)-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il]piridin-4-carboxamida
154	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-[(5S)-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il]piridin-4-carboxamida
155	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
156	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
157	4-Hidroxi-N-{4-metoxi-7-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
158	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-carboxamida
159	Ácido 2-(1-([7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil)piperidin-3-il)acético
160	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

161	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
162	N5-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N2,N2-dimetilpiridin-2,5-dicarboxamida
163	4-Hidroxi-N-[4-metoxi-1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
164	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
165	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
167	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
168	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida
169	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
170	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
171	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
172	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
173	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido tiazol-5-carboxílico
174	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico
175	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)but-2-inoico
179	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico
180	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico
181	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin-1-carboxílico
182	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico
183	(7-Metoxi-4-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
184	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
185	(7-Metoxi-4-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
186	2-Dimetilamida 5-[[7-metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida] del ácido piridin-2,5-dicarboxílico
187	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
188	N-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida
189	N-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida
190	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
191	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
192	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
193	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

194	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
195	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
196	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido tiazol-5-carboxílico
197	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico
198	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
199	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico
200	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico
201	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonyl-pirrolidin-1-carboxílico
202	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico
203	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin-1-carboxílico
204	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico
205	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido pirazol[1,5-a]piridin-3-carboxílico
206	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico
207	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico
208	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico
209	1-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-3-tiazol-2-ilmetil-urea
210	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
211	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
212	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
213	1-Ciano-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
214	N5-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N2,N2-dimetilpiridin-2,5-dicarboxamida
215	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
216	N-[4-(Azepan-1-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
217	N-[4-(3-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
218	N-[4-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
219	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida
220	(3R)-3-Metanosulfonyl-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida
221	(3S)-3-Fluoro-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida
222	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
223	(3S)-3-(Aminometil)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida
224	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
225	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida

226	1-Ciano-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
227	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
228	3-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-[(1,3-tiazol-2-il)metil]urea
229	N-{7-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
230	4-Hidroxi-N-(4-metoxi-7-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
231	4-Hidroxi-N-{4-metoxi-7-[1-(piridina-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
232	N-[7-Metoxi-4-(1-propilciclopropil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
233	N-[4-(Hexan-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
234	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
235	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida
236	4-Hidroxi-N-{4-metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
237	4-Hidroxi-N-(4-metoxi-7-{1-[(piridin-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
238	4-Hidroxi-N-{7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
239	N-[4-(3-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
240	N4-[4-(3-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
241	4-Hidroxi-N-{4-metoxi-7-[1-(oxolan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
242	N4-[4-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
243	N-[4-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
244	N-[4-Metoxi-1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
245	3-(4-{2-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-7-il}-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo
246	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-oxopirrolidin-3-carboxamida
247	3-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-[(1,3-tiazol-2-il)metil]urea
248	4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
249	1-[(3R,4S)-4-Fluoropirrolidin-3-il]-3-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]urea
250	4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
251	(3S,4R)-3-Fluoro-4-([7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo
252	N4-[7-Metoxi-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
253	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
254	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida
255	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida
256	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
257	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
258	2-Amino-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
259	N4-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
260	N-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

ES 2 940 408 T3

261	N4-[4-(2,5-Dihidrofuran-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
262	N4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
263	3-{[Dimetil(oxo)-lambda6-sulfaniliden]amino}-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
264	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
265	N-[7-(3-Fluorofenil)-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
266	N-[4-Metoxi-7-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
267	N-{4-Metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-1H-imidazol-4-carboxamida
268	N-[4-Metoxi-7-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
269	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
270	4-Hidroxi-N-(7-metoxi-4-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
271	4-Hidroxi-N-[4-(1H-indazol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
272	4-Hidroxi-N-[4-(1H-indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
273	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
274	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
275	4-Hidroxi-N-(4-{imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
277	N4-[5-Fluoro-7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
278	N-(7-Metoxi-4-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
279	N-[4-(1H-Indazol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
280	N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
281	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
282	N-[7-Metoxi-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
283	N-[4-(2,3-Dihidro-1H-indol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
284	N2-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N5,N5-dimetilpiridin-2,5-dicarboxamida
285	4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)benzamida
286	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida
287	4,4-Difluoro-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-1-carboxamida
288	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida
289	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida
290	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-(piridin-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
291	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida
292	N-[4-(2,3-Dihidro-1H-indol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
293	N1-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N4-propilbenceno-1,4-dicarboxamida
294	N-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzamida
295	N4-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1-(2-metoxietil)-N1-metilbenceno-1,4-dicarboxamida
296	N1-[2-(Dimetilamino)etil]-N4-(4-metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1-metilbenceno-1,4-dicarboxamida

ES 2 940 408 T3


297	N4-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1-metil-N1-propilbenceno-1,4-dicarboxamida
298	N-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-(morfolin-4-carbonil)benzamida
299	N-[4-Metoxi-7-(2-metilpiridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
300	N-(5-Ciano-7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
301	N-(4-{Imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
302	N-[4-(1H-Indol-5-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
303	4-Hidroxi-N-[4-(1H-indol-5-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
304	N-[4-(1H-Indol-7-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
305	4-Hidroxi-N-[4-(1H-indol-7-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
306	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
307	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
308	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
309	N4-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
310	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
311	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
312	N1-(2-Hidroxi-etil)-N4-(4-metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)benceno-1,4-dicarboxamida
313	N4-[7-Metoxi-4-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
314	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
315	N-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
316	N4-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
317	4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-[4-(4-fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
318	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
319	N4-[4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
320	N-[4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
321	N-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
322	N-[4-(2,5-Dihidrofuran-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
323	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
324	N4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
325	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
326	Carbamato de (4-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-il}morfolin-2-il)metilo
327	Cianato de (1-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-il}piperidin-3-il)metilo
328	Carbamato de (1-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-il}piperidin-3-il)metilo
329	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
330	N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida

331	N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
332	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
333	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
334	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
335	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
336	N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 Todos los significados preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos mencionados anteriormente de los radicales anteriores de los compuestos de fórmula I deben entenderse de modo que estos significados o realizaciones preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos pueden combinarse entre sí en cualquier posible combinación para obtener compuestos de fórmula I y en el presente documento también se describen explícitamente compuestos de fórmula I preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos de este tipo.

Hal indica flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, bromo o cloro.

- 10  $-(C=O)-$  u  $=O$  indica oxígeno carbonilo y significa  o un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono a través de un enlace doble.

- 15 Alquilo es una cadena de hidrocarburo no ramificada (lineal) o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. Alquilo preferiblemente indica alqueno metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo lineal o ramificado, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

- 20 Alquilo cíclico o cicloalquilo es una cadena de hidrocarburo cíclica saturada y tiene 3-10, preferiblemente 3-7 átomos de C y preferiblemente indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Cicloalquilo también indica un alquilo cíclico parcialmente insaturado, como por ejemplo, ciclohexenilo o ciclohexinilo.

Alquenilo indica una cadena de hidrocarburo insaturada no ramificada (lineal) o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C.

O-alquilo u OA indica alcóxido lineal o ramificado con 1-6 átomos de C, y preferiblemente es metóxido, adicionalmente también por ejemplo, etóxido, n-propóxido, isopropóxido, n-butoxido, isobutoxido, *sec*-butoxido o *terc*-butoxido.

- 25 Alquiloxicarbonilo se refiere a ésteres lineales o ramificados de un derivado del ácido carboxílico de la presente invención es decir, metiloxicarbonilo (MeOCO-), etiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo.

Alquilcarbonilo se refiere a alquilo de cadena lineal o ramificada y un grupo de ácido carboxílico.

- 30 Arilo, Ar o anillo aromático indica una cadena de hidrocarburo aromático mono o policíclico o cíclico completamente insaturada, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido, asimismo preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está mono, di o trisustituido, por ejemplo, por A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benciloxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo.

- 35 Heterociclo y heterociclilo se refieren a anillos o sistemas de anillo no aromáticos saturados o insaturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, incluyendo adicionalmente las formas oxidadas de azufre, en concreto SO y SO<sub>2</sub>. Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidro-

furano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

5 Heteroarilo significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre O, S y N. Por tanto, los heteroarilos incluyen heteroarilos fusionados con otras clases de anillos, como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares. En el caso de grupos heterocíclico y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3 a 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.

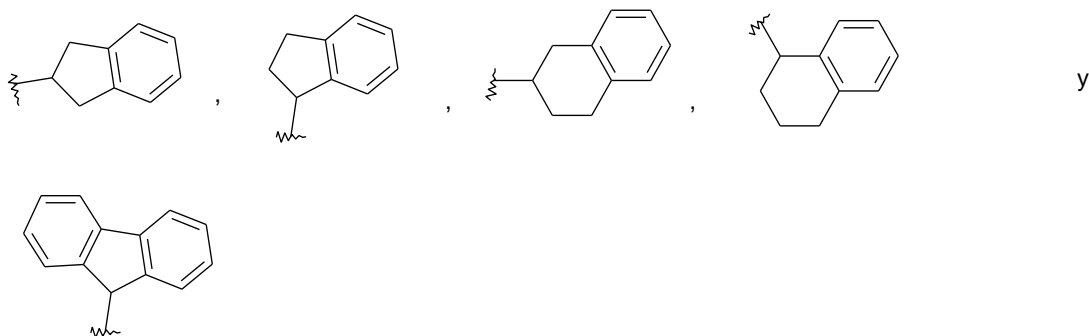
15 Heterociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático preferiblemente indica 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo no sustituido o mono, di o trisustituido.

25 Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados, y también indican, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

40 Heterociclo además indica, por ejemplo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1H-piridin-1-ilo, 3-oxomorfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxopiperidin-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 2,6-dioxopiperazin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxoazepan-1-ilo), 2-hidrox-6-oxopiperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxopiperazin-1-il o 2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on-2-ilo.

Heterocicloalquilo aquí indica un heterociclo completamente hidrogenado o saturado, heterocicloalqueno (uno o más enlaces dobles) o heterocicloalquínico (uno o más enlaces triples) indica un heterociclo parcial o incompletamente hidrogenado o insaturado, heteroarilo indica un heterociclo aromático o completamente insaturado.

45 Un grupo alquilarilo cíclico en conexión con la presente invención significa que uno o dos anillos aromáticos Ar se condensan en un alquilo cíclico no sustituido o mono o disustituido, en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> y/o además, 1-11 átomos de H pueden estar sustituidos como, por ejemplo, en los radicales que se indican a continuación:



Además, las abreviaturas que aparecen a continuación tienen los siguientes significados:

	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	CBZ	benciloxicarbonilo
5	DNP	2,4-dinitrofenilo
	FMOC	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	imi-DNP	2,4-dinitrofenilo en la posición 1 del anillo imidazol
	OMe	éster metílico
	POA	fenoxiacetilo
10	DCCI	diciclohexilcarbodiimida
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol

Por tanto, la invención se refiere a un preparado farmacéutico que comprende el compuesto según la presente invención y/o uno de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 La invención además se refiere a un preparado farmacéutico según la invención de este tipo, que comprende además excipientes y/o adyuvantes.

Además, la invención se refiere a un preparado farmacéutico según la invención, que comprende al menos un principio activo adicional.

- 20 El compuesto de la presente invención puede usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de pepstatina en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse a partir de varias bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la materia. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de pepstatina se preparan, en su mayor parte, mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la presente invención contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto de la presente invención con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de la pepstatina.

- 30 Además, entre las sales de bases del compuesto de la presente invención se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación.

- 35 De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de los metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales del compuesto de la presente invención que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina,

colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de pepstatina se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base del compuesto de la presente invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en algún aspecto de sus correspondientes formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

A la vista de lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un compuesto activo que comprende el compuesto de la presente invención en forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al compuesto activo en comparación con la forma libre del compuesto activo o cualquier otra forma salina del compuesto activo utilizado anteriormente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del compuesto activo también puede proporcionar este compuesto activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este compuesto activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Por solvatos del compuesto de la presente invención se entiende aducciones de moléculas del solvente inerte pepstatina que pueden formarse debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, hidratos como monohidratos o dihidratos, o alcoholatos, es decir, compuestos de adición con alcoholes, como por ejemplo, con metanol o etanol.

Todas las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de estos compuestos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, también están de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula general I pueden contener uno o más centros quirales, por lo que en la presente invención también se reivindican todos los estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, etc., de los compuestos de fórmula general I.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

Los compuestos de fórmula I según la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden, por consiguiente, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. Puesto que la eficacia farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, sería deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, pero también incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o emplearse ya tal cual en la síntesis.

Por derivados farmacéutica o fisiológicamente aceptables se entiende, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención y además los denominados compuestos profármaco. Por compuestos profármaco se entiende compuestos de fórmula I que han sido modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo (véase también grupos protectores de amino e hidroxilo a continuación), azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos o liberados en el organismo para formar los compuestos efectivos según la invención. Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115 (1995), 61-67.

Las sales de adición de ácido adecuadas son sales orgánicas o inorgánicas de todos los ácidos fisiológica o farmacológicamente aceptables, por ejemplo, haluros, en particular clorhidratos o bromhidratos, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos o p-toluenosulfonatos.

Se otorga muy especial preferencia a los clorhidratos, trifluoroacetatos o bistrifluoroacetatos de los compuestos según la invención.

Por solvatos de los compuestos de fórmula I se entiende aducciones de moléculas inertes del solvente con compuestos de fórmula I que pueden formarse debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, hidratos como monohidratos o dihidratos, o alcoholatos, es decir, compuestos de adición con alcoholes, como por ejemplo, con metanol o etanol.

5 Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se ha sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto de fórmula I marcado con isótopo de diversas formas beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , es adecuado para ensayos de distribución en tejidos de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio ( $^2\text{H}$ ), a un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en dosis más bajas o en un aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

Para manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario, también se puede incorporar deuterio ( $^2\text{H}$ ) en un compuesto de fórmula I. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en una región de punto de silla, o en sus proximidades, a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los cocientes de distribución de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$ . Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

40 Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de fórmula I con mejor estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ( $t_{1/2}$ ) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ( $C_{m\acute{a}x}$ ), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

50 La siguiente explicación está destinada a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 % como consecuencia de un intercambio de hidrógeno-deuterio de este tipo.

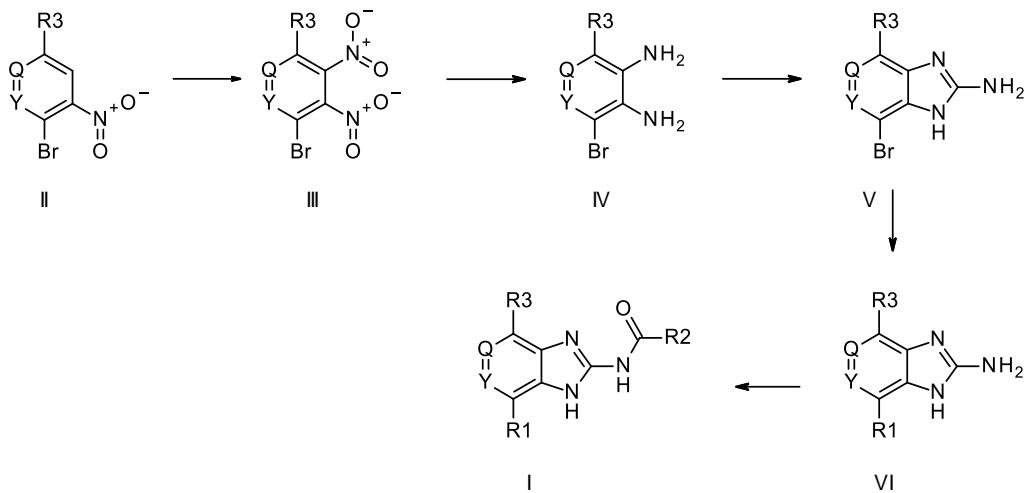
60 La sustitución de hidrógeno por deuterio en un compuesto de fórmula I también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran

medida la producción de metabolitos no deseados, incluso si la oxidación en particular no es un paso determinante de la velocidad. Se proporciona más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno por deuterio por ejemplo en Hanzlik y cols., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider y cols., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette y cols., Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994 y Jarman y cols. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

5

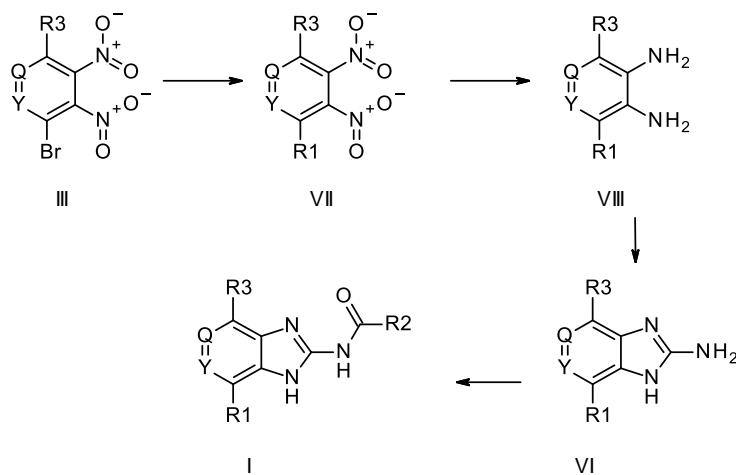
La invención también se refiere a mezclas de los compuestos de fórmula I según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas especialmente preferidas de dos compuestos estereoisoméricos. No obstante, también se da preferencia a las mezclas de dos o más compuestos de fórmula I.

10 Además, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque



15

a) un compuesto de fórmula II se somete a una reacción de nitración, seguida de reducción para obtener el compuesto de fórmula IV; un compuesto de fórmula IV se cicla para obtener un compuesto de fórmula V; un compuesto de fórmula V se hace reaccionar en una reacción de tipo Suzuki para obtener la fórmula VI utilizando un catalizador y una base, un compuesto de fórmula VI se convierte en un compuesto de fórmula VII mediante amidación convencional o condiciones de formación de carbamida para obtener un compuesto de fórmula I y donde Q, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados descritos anteriormente,



20

b) un compuesto de fórmula III se hace reaccionar con un éster o ácido borónico en condiciones de reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula VII o se hace reaccionar con una amina en una reacción de sustitución nucleofílica con elevación de la temperatura para formar un compuesto de fórmula VII; un compuesto de fórmula VII se reduce a un compuesto de la fórmula VII y se cicla en un compuesto de fórmula VI y, finalmente, reacciona con un compuesto de fórmula I en condiciones convencionales de amidación o carbamida y donde Q, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados descritos anteriormente.

25

c) la base de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con un ácido, o

d) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

5 También es posible realizar las reacciones por etapas en cada caso y modificar la secuencia de las reacciones de unión de las unidades con adaptación del concepto de grupo protector.

Los materiales de partida o compuestos de partida generalmente son conocidos. Si son nuevos, pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

10 Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ*, pero no aislándolos a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se obtienen preferiblemente liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvolisis, en particular mediante hidrólisis o mediante hidrogenólisis. Los materiales de partida preferidos para la solvolisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen en consecuencia grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H que está conectado a un átomo de N. Se da preferencia además a materiales de partida que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo. Se da preferencia también a materiales de partida que llevan un grupo protector de carboxilo en lugar de un grupo carboxilo libre. También es posible que en la molécula del material de partida se encuentren diversos grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo protegidos idénticos o diferentes. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindir-se de forma selectiva.

El término «grupo protector de amino» se conoce de forma general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos de estos grupos, en particular, grupos acilo no sustituidos o sustituidos, adicionalmente grupos arilo no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, 2,4-dinitrofenilo) o aralquilo (por ejemplo, bencilo, 4-nitrobencilo, trifenilmetilo). Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción o secuencia de reacciones deseada, su tipo y tamaño no son además cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 8 átomos de C. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Abarca grupos acilos derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos y, en particular, grupos alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, especialmente, aralcoxicarbonilo. Ejemplos de estos grupos acilo son alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo aralcanoilo, como fenilacetilo; arilo, como benzoilo o toluilo; arioxiacanoilo, como fenoxiacetilo; alcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, como CBZ, 4-metoxibenciloxicarbonilo o Fmoc. Los grupos acilo preferidos son CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

35 El término «grupo protector de ácido» o «grupo protector de carboxilo» también se conoce de forma general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo -COOH frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Es típico el uso de ésteres en lugar de ácidos libres, por ejemplo, de ésteres de alquilo sustituidos y no sustituidos (como metilo, etilo, *tert*-butilo y sus derivados sustituidos), de ésteres de sililo o ésteres de bencilo sustituidos y no sustituidos. El tipo y tamaño de los grupos protectores de ácido no es crucial, aunque se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular 1 a 10, átomos de C.

45 El término «grupo protector de hidroxilo» también se conoce de forma general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. Su tipo y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crucial, aunque se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular 1 a 10, átomos de C. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo, entre otros, bencilo, *p*-nitrobenzoilo, *p*-toluensulfonilo y acetilo, donde se prefieren bencilo y acetilo.

50 Se encuentran ejemplos típicos adicionales de grupos protectores de amino, ácido e hidroxilo, por ejemplo, en «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», cuarta edición, Wiley-Interscience, 2007.

Los derivados funcionales de los compuestos de fórmula I que se usan como materiales de partida se pueden preparar por métodos conocidos de síntesis de aminoácidos y péptidos, como se describe, por ejemplo, en dichos trabajos convencionales y solicitudes de patente.

- Los compuestos de fórmula I se liberan a partir de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector utilizado, por ejemplo, con la ayuda de ácidos fuertes, usando de forma ventajosa ácido trifluoroacético o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benzoil- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional y/o un catalizador es posible, aunque no siempre es necesario.
- Dependiendo de la correspondiente ruta de síntesis, los materiales de partida pueden hacerse reaccionar opcionalmente en presencia de un solvente inerte.
- Son solventes inertes adecuados, por ejemplo, heptano, hexano, éter de petróleo, DMSO, benceno, tolueno, xileno, tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico (preferiblemente para sustitución en el nitrógeno indol), tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; ésteres, como acetato de etilo, ácidos carboxílicos o anhídridos de ácido, como por ejemplo, ácido acético o anhídrido acético, compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno, opcionalmente también mezclas de dichos solventes con una o más mezclas con agua.
- La cantidad de solvente no es crucial; se pueden añadir preferiblemente de 10 a 500 g de solvente por g del compuesto de fórmula I que va a reaccionar.
- Puede ser ventajoso añadir un agente de unión a ácido, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ácidos débiles, preferiblemente una sal de potasio, sodio o calcio, o añadir una base orgánica, como por ejemplo, trietilamina, dimetilamina, pirdina o quinolina, o un exceso de componente amino.
- Los compuestos resultantes según la invención se pueden separar de la solución correspondiente en la que se han preparado (por ejemplo, mediante centrifugación y lavado) y se puede conservar en otra composición tras la separación, o pueden permanecer directamente en la solución de preparación. Los compuestos resultantes según la invención también se pueden recoger en los solventes deseados para el uso en particular.
- La duración de la reacción depende de las condiciones de reacción seleccionadas. En general, la duración de la reacción es de 0,5 horas a 10 días, preferiblemente de 1 a 24 horas. Con el uso de un microondas, el tiempo de reacción puede reducirse a valores de 1 a 60 minutos.
- Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), por ejemplo en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se*, que no se describen en este documento con mayor detalle.
- Las etapas del proceso convencional, como por ejemplo, la adición de agua a la mezcla de reacción y la extracción, permiten obtener los compuestos después de la eliminación del solvente. Puede ser ventajoso, para la purificación adicional del producto, continuar esta con una destilación o cristalización o realizar una purificación cromatográfica.
- Un ácido de fórmula I puede convertirse en la sal de adición asociada usando una base, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes del ácido y la base en un solvente inerte, como etanol, y incluyendo una evaporación. Las bases adecuadas para esta reacción son, en particular, aquellas que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. De este modo, el ácido de fórmula I puede convertirse en la correspondiente sal de metal, en especial, en sal de metal alcalino o alcalinotérreo, usando una base (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico o carbonato de potasio) o en la correspondiente sal de amonio. También son adecuadas para esta reacción bases orgánicas que dan sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo etanolamina.
- Por otro lado, una base de fórmula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un solvente inerte como etanol, con la posterior evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos mono- o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido

ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos mono- y disulfónicos de naftaleno o ácido laurilsulfúrico. Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente no aceptables, por ejemplo picratos, para el aislamiento y/o purificación de los compuestos de fórmula I.

5 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I se toleran bien y tienen valiosas propiedades farmacológicas.

Puesto que se ha demostrado que los receptores de adenosina, como A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub>, regulan por disminución la respuesta inmune durante la inflamación y protegen a los tejidos del daño inmunitario, la inhibición de la señalización a través de los receptores de adenosina puede utilizarse para intensificar y prolongar la respuesta inmune.

10 Los métodos proporcionados en este documento aumentan la respuesta inmune. En un ejemplo, el método aumenta el daño tisular deseado y dirigido, tal como el daño de un tumor, por ejemplo, el cáncer. En este documento se describen métodos para inhibir uno o más procesos que conducen a la producción de adenosina extracelular y la señalización desencadenada por adenosina a través de sus receptores. Por ejemplo, la potenciación de la respuesta inmunitaria, la inflamación local del tejido y la destrucción dirigida del tejido se logra mediante: inhibición o reducción de la hipoxia del tejido local que produce adenosina; degradando (o inactivando) la adenosina extracelular acumulada; al prevenir o disminuir la expresión de los receptores de adenosina en las células inmunitarias y/o inhibiendo/antagonizando la señalización por ligandos de adenosina a través de sus receptores. Los resultados descritos en este documento demuestran que mediante la administración *in vivo* de agentes que interrumpen la vía de «hipoxia -> acumulación de adenosina -> señalización del receptor de adenosina inmunosupresor a las células inmunitarias» en sujetos que padecen distintas enfermedades (por ejemplo, cáncer y septicemia) puede dar lugar a un tratamiento *in vivo* de tumores o una mejora de la inmunización.

15 En un ejemplo, el método incluye la administración de uno o más inhibidores de la adenosina extracelular y/o de inhibidores de los receptores de adenosina como, antagonistas de los receptores de adenosina. Para aumentar la eficacia de una vacuna, uno o más inhibidores de los receptores de adenosina y/o inhibidores de la adenosina extracelular pueden administrarse junto con la vacuna. En un ejemplo, uno o más inhibidores de receptores de adenosina o inhibidores de adenosina extracelular se administran para aumentar una respuesta inmune/inflamación. En otro ejemplo, se proporciona un método para lograr un daño tisular específico como destrucción del tumor.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están causadas, favorecidas y/o propagadas por adenosina u otros agonistas de receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub>.

20 La invención también se refiere, en particular, a un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos.

Se da especial preferencia, en particular, a estados fisiológicos y/o fisiopatológicos que están relacionados con los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de adenosina.

25 Por estados fisiológicos y/o fisiopatológicos se entiende estados fisiológicos y/o fisiopatológicos que son médicamente relevantes, como por ejemplo, enfermedades o afecciones y trastornos médicos, dolencias, síntomas o complicaciones y similares, en especial enfermedades.

30 La invención además se refiere a un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.

35 La invención además se refiere a un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos, donde la enfermedad o trastorno hiperproliferativo es cáncer.

40 Por tanto, la invención preferiblemente se refiere a un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o profilaxis del cáncer, en el que el cáncer se selecciona a partir del grupo compuesto por leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia granulocítica aguda, cáncer de corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, hiperplasia de cuello uterino, cáncer coriónico, leucemia granulocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, trombocitosis esencial, carcinoma genitourinario, glioma, glioblastoma, leucemia de células pilosas, carcinoma de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma pulmonar,

linfoma, carcinoma carcinoide maligno, hipercalcemia maligna, melanoma maligno, insulinoma pancreático maligno, carcinoma medular de tiroides, melanoma, mieloma múltiple, micosis fungoide, leucemia mieloide y linfocítica, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar no microcítico, sarcoma osteogénico, carcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, policitemia vera, carcinoma cerebral primario, macroglobulinemia primaria, cáncer de próstata, cáncer de células renales, rhabdomyosarcoma, cáncer de piel, cáncer pulmonar microcítico, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de tiroides y tumor de Wilms.

La invención además preferiblemente se refiere a un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o profilaxis de y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades o trastornos hiperproliferativos e infecciosos, donde la enfermedad o trastorno hiperproliferativo se selecciona a partir del grupo compuesto por degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Crohn, cirrosis, enfermedades relacionadas con inflamación crónica, retinopatía diabética proliferativa, vitreorretinopatía proliferativa, retinopatía del prematuro, granulomatosis, hiperproliferación inmunitaria asociada con trasplante de órgano o tejido y enfermedad o trastorno inmunoproliferativo seleccionado a partir del grupo compuesto por enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperproliferación vascular secundario a hipoxia retiniana y vasculitis.

La invención además preferiblemente se refiere a un compuesto según la invención y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos, donde la enfermedad o trastorno infeccioso se selecciona a partir del grupo compuesto por

- a) enfermedades infecciosas inducidas por virus, que están causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flavivirus y/o adenovirus donde los retrovirus se seleccionan entre lentivirus u oncorretrovirus, donde el lentivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VIH-1, VIH-2, VIF, VIB, VIS, VIHS, VAEC, VMV y VAIE, y el oncorretrovirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HTLV-I, HTLV-II y VLB, el hepadnavirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHB, GSHV y WHV, el herpes virus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHS I, VHS II, EBV, VZV, HCMV o VHH 8 y el flavivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HCV, virus del Nilo Occidental y de la fiebre amarilla,
- b) enfermedades infecciosas bacterianas causadas por bacterias Gram-positivas donde las bacterias Gram-positivas se seleccionan a partir del grupo compuesto por estafilococos susceptibles y resistentes a meticilina (incluidos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus* y estafilococos coagulasa negativos), *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad intermedia a glucopéptidos (GISA), estreptococos susceptibles y resistentes a penicilina (incluidos *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis* y estreptococos del grupo C [GCS], estreptococos del grupo G [GGS] y estreptococos viridans), enterococos (incluidas cepas susceptibles y resistentes a vancomicina como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Chlamydia spp.* (incluida *C. pneumoniae*) y *Mycobacterium tuberculosis*,
- c) enfermedades infecciosas bacterianas que están causadas por bacterias Gram-negativas donde las bacterias Gram-negativas se seleccionan a partir del grupo compuesto por el género *Enterobacteriaceae*, que incluye *Escherichia spp.* (incluida *Escherichia coli*), *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, el género *Pseudomonas* (incluida *P. aeruginosa*), *Moraxella spp.* (incluida *M. catarrhalis*), *Haemophilus spp.* y *Neisseria spp.*,
- d) enfermedades infecciosas inducidas por parásitos intracelulares activos seleccionados a partir del grupo compuesto por el filo *Apicomplexa*, o *Sarcomastigophora* (incluidos *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* o *Theileria*), *Cryptosporidia*, *Sacrocytista*, *Amoebia*, *Coccidia* y *Trichomonadia*.

Se pretende que los medicamentos descritos anteriormente incluyan el uso correspondiente de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de los estados fisiológicos y/o fisiopatológicos anteriores.

Se pretende adicionalmente que los medicamentos descritos anteriormente incluyan el método correspondiente para el tratamiento y/o profilaxis de los estados fisiológicos y/o fisiopatológicos anteriores en el que al menos un compuesto según la invención se administra a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar fácilmente en ensayos enzimáticos y experimentos en animales, como se describe en los ejemplos. En estos ensayos enzimáticos, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto

inhibidor que normalmente está documentado por valores de IC<sub>50</sub> en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

5 Los compuestos según la invención pueden administrarse a humanos o animales, en particular a mamíferos como primates, perros, gatos, ratas o ratones, y se pueden usar en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal y para combatir las enfermedades mencionadas anteriormente. Se pueden usar además como agentes diagnósticos o como reactivos.

10 Asimismo, los compuestos según la invención se pueden usar para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de adenosina. Además, son especialmente adecuados para su uso en métodos diagnósticos para enfermedades en conexión con la actividad de los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de adenosina alterada. Por tanto, la invención además se refiere al uso de los compuestos según la invención para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de adenosina o como ligandos e inhibidores de los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> de adenosina.

15 Para fines diagnósticos, los compuestos según la invención pueden, por ejemplo, estar marcados radiactivamente. Son ejemplos de marcajes radiactivos <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>231</sup>I e <sup>125</sup>I. Un método preferido de marcaje es el método de iodogen (Fraker y cols., 1978). Además, los compuestos según la invención se pueden marcar mediante enzimas, fluoróforos y quimióforos. Son ejemplos de enzimas la fosfatasa alcalina, β-galactosidasa y glucosa oxidasa, un ejemplo de fluoróforo es fluoresceína, un ejemplo de quimióforo es luminol, y sistemas de detección automáticos, por ejemplo, para coloraciones fluorescentes, se describen, por ejemplo, en los documentos US 4 125 828 y  
20 US 4 207 554.

La presente invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención y su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos donde la inactivación parcial o total de los receptores de adenosina A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub> puede ser beneficiosa.

25 Los compuestos de fórmula I se pueden usar para la preparación de preparados farmacéuticos, en particular, mediante métodos no químicos. En este caso, se pueden convertir en una forma farmacéutica idónea junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, opcionalmente, en combinación con uno o más compuestos activos adicionales.

30 La invención, por tanto, además se refiere a preparados farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. En especial, la invención también se refiere a preparados farmacéuticos que comprenden excipientes y/o adyuvantes adicionales, y además a preparados farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto activo de medicamento adicional.

35 En especial, la invención también se refiere a un proceso para la preparación de un preparado farmacéutico, caracterizado porque un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se transforma en una forma farmacéutica adecuada junto con un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido y, opcionalmente, con un compuesto activo de medicamento adicional.

40 Los preparados farmacéuticos según la invención pueden usarse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. El paciente o huésped puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, donde proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

45 Las sustancias transportadoras adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas que sean idóneas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales (como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao), alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, lanolina o vaselina. Gracias a sus conocimientos, el experto en la materia está familiarizado con dichos adyuvantes para la formulación del medicamento deseado. Aparte de solventes, por ejemplo agua, solución salina fisiológica o alcoholes, como por ejemplo, etanol, propanol o glicerol, soluciones de azúcar, como soluciones de glucosa o manitol, o  
50 una mezcla de dichos solventes, formadores de gel, auxiliares de comprimidos y otros vehículos de principios activos, también es posible usar, por ejemplo, agentes lubricantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, antioxidantes, dispersantes, antiespumantes, sustancias tampón, saborizantes y/o aromatizantes o correctores del sabor, conservantes, solubilizantes o colorantes. Si se desea, los preparados o medicamentos según la invención pueden comprender uno o más compuestos activos adicionales,  
55 por ejemplo una o más vitaminas.

Si se desea, los preparados o medicamentos según la invención pueden comprender uno o más compuestos activos adicionales y/o uno o más potenciadores de la acción (adyuvantes).

Los términos «formulación farmacéutica» y «preparado farmacéutico» se usan como sinónimos para los fines de la presente invención.

- 5 Como se usa en este documento, «tolerado farmacéuticamente» se refiere a medicamentos, reactivos de precipitación, excipientes, adyuvantes, estabilizantes, solventes y otros agentes que facilitan la administración de los preparados farmacéuticos obtenidos a partir de ellos a un mamífero sin efectos secundarios fisiológicos no deseados, como por ejemplo, náuseas, mareos, problemas de digestión o similares.

- 10 En los preparados farmacéuticos para administración parenteral, existe un requisito de isotonicidad, euhidratación y tolerabilidad y seguridad de la formulación (baja toxicidad) de los adyuvantes empleados y del acondicionamiento primario. Sorprendentemente, los compuestos según la invención tienen preferiblemente la ventaja de que es posible su uso directo y, por tanto, antes del uso de los compuestos según la invención en formulaciones farmacéuticas no son necesarios pasos adicionales de purificación para la eliminación de agentes toxicológicamente inaceptables, como por ejemplo, altas concentraciones de solventes orgánicos u otros adyuvantes toxicológicamente inaceptables.

En particular, la invención también se refiere preferiblemente a preparados farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto según la invención en forma de precipitado no cristalino, precipitado cristalino o en forma disuelta o resuspendida y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes y/o compuestos farmacéuticos activos adicionales.

- 20 Los compuestos según la invención permiten preferiblemente la preparación de formulaciones muy concentradas sin que se produzca la agregación no deseada desfavorable de los compuestos según la invención. Por tanto, pueden prepararse soluciones listas para usar con un alto contenido de principio activo con ayuda de los compuestos según la invención con solventes acuosos o en medios acuosos.

- 25 Los compuestos y/o sales y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección.

- 30 Las preparaciones acuosas se pueden preparar disolviendo o resuspendiendo los compuestos según la invención en una solución acuosa y añadiendo, opcionalmente, adyuvantes. Para este fin, se añaden ventajosamente volúmenes definidos de soluciones madre que comprenden dichos adyuvantes adicionales en concentraciones definidas a una solución o suspensión que tiene una concentración definida de compuestos según la invención, y la mezcla se diluye opcionalmente con agua a la concentración precalculada. Alternativamente, los adyuvantes pueden añadirse en forma sólida. Las cantidades de soluciones madre y/o agua que son necesarias en cada caso se pueden añadir posteriormente a la solución o suspensión acuosa obtenida. Los compuestos según la invención también pueden disolverse o resuspendirse de forma ventajosa directamente en una solución que comprenda todos los adyuvantes adicionales.

- 35 Pueden prepararse de forma ventajosa soluciones o suspensiones que comprendan los compuestos según la invención y que tengan un pH de 4 a 10, preferiblemente un pH de 5 a 9, y una osmolalidad de 250 a 350 mOsmol/kg. De este modo, el preparado farmacéutico puede administrarse de forma directa, básicamente sin dolor, por vía intravenosa, intraarterial, intraarticular, subcutánea o percutánea. Además, el preparado también se puede añadir a soluciones para infusión, como por ejemplo, solución de glucosa, solución salina isotónica o solución de Ringer, que pueden contener compuestos activos adicionales, permitiendo así también cantidades relativamente grandes del compuesto activo que se tiene que administrar.

Los preparados farmacéuticos según la invención también pueden comprender mezclas de diversos compuestos según la invención.

- 45 Los preparados según la invención se toleran bien fisiológicamente, son fáciles de preparar, se pueden dispensar de forma precisa y son preferiblemente estables con respecto al ensayo, productos de descomposición y agregados durante su conservación y transporte y durante múltiples procesos de congelación y descongelación. Se pueden conservar preferiblemente de forma estable durante un periodo de al menos tres meses a dos años a la temperatura del refrigerador (2-8 °C) y a temperatura ambiente (23-27 °C) y una humedad atmosférica relativa (h.r.) del 60 %.

- 50 Por ejemplo, los compuestos según la invención se pueden conservar de forma estable mediante el secado y, cuando sea necesario, convertirlos en un preparado farmacéutico listo para su uso mediante su disolución o resuspensión. Los posibles métodos de secado son, por ejemplo, sin que se limite a estos ejemplos, secado con gas nitrógeno, secado en horno al vacío, liofilización, lavado con solventes orgánicos y posterior secado al aire,

secado en lecho líquido, secado en lecho fluido, secado por pulverización, secado en rodillos, secado en capas, secado al aire a temperatura ambiente y otros métodos.

El término «cantidad eficaz» indica la cantidad de un medicamento o de un compuesto activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano la respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o un médico.

Además, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, comparada con un sujeto concreto que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado patológico, dolencia, trastorno o prevención de efectos secundarios, o también una reducción de la progresión de una enfermedad, dolencia o trastorno. El término «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

Con el uso de preparaciones o medicamentos según la invención, los compuestos según la invención y/o sales y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables se usan generalmente de forma análoga a composiciones o preparados conocidos disponibles en el mercado, preferiblemente en dosis de entre 0,1 y 500 mg, en especial entre 5 y 300 mg, por unidad de uso. La dosis diaria está, preferiblemente, entre 0,001 y 250 mg/kg, en particular entre 0,01 y 100 mg/kg, de peso corporal. El preparado se puede administrar una o más veces al día, por ejemplo dos, tres o cuatro veces al día. Sin embargo, la dosis individual para un paciente depende de un gran número de factores individuales, como por ejemplo, la eficacia del compuesto utilizado en particular, de la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, nutrición, del momento y método de administración, de la tasa de excreción, de la combinación con otros medicamentos y de la gravedad y duración de la enfermedad en particular.

Una medida de la captación por un organismo del compuesto activo de un medicamento es su biodisponibilidad. Si el compuesto activo de un medicamento se administra al organismo por vía intravenosa en forma de solución para inyección, su biodisponibilidad absoluta, es decir, la proporción del fármaco que llega a la circulación sistémica, es decir, a la circulación principal, de forma inalterada, es del 100 %. En el caso de administración oral de un compuesto activo terapéutico, el compuesto activo está generalmente en forma de un sólido en la formulación, por lo que debe disolverse primero para que pueda superar las barreras de entrada, por ejemplo, el tubo digestivo, las membranas mucosas bucales, las membranas nasales o la piel, es particular el estrato córneo, o pueda ser absorbido por el organismo. Los datos de la farmacocinética, es decir de la biodisponibilidad, se pueden obtener de forma análoga al método de J. Shaffer y cols., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318.

Además, los medicamentos de este tipo pueden prepararse mediante uno de los procesos que se conocen en general en la técnica farmacéutica.

Los medicamentos pueden adaptarse para su administración mediante cualquier vía adecuada deseada, por ejemplo, mediante las vías oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, pulmonar, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica y, en especial, intraarticular). Los medicamentos de este tipo pueden prepararse por medio de todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del compuesto activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

La administración parenteral es adecuada preferiblemente para la administración de los medicamentos según la invención. En el caso de administración parenteral, es especialmente preferida la administración intraarticular.

Por tanto, la invención también se refiere preferiblemente al uso de un preparado farmacéutico según la invención para la administración intraarticular en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia o hiperalgesia.

La administración intraarticular tiene la ventaja de que el compuesto según la invención se puede administrar directamente en el líquido sinovial en las proximidades del cartílago articular y es capaz también de difundir desde ahí al interior del tejido cartilaginoso. Los preparados farmacéuticos según la invención también se pueden inyectar por tanto directamente dentro del espacio articular y desarrollar así su acción directamente en el sitio de acción como se pretende. Los compuestos según la invención son también adecuados para la preparación de medicamentos que se han de administrar por vía parenteral teniendo una liberación lenta, mantenida y/o controlada del compuesto activo. Por tanto, son también adecuados para la preparación de formulaciones de liberación retardada, que son ventajosas para el paciente, puesto que la administración solo es necesaria a intervalos relativamente grandes.

Entre los medicamentos adaptados para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre o el líquido sinovial del receptor que se va a tratar; así como

- suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden suministrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la formulación pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.
- Los compuestos según la invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos según la invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como excipientes que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipolimetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli-(óxido de etileno)polilisina sustituido con radicales palmitoílo. Los compuestos según la invención se pueden además acoplar a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación lenta de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos, ácido poli(láctico-co-glicólico), polímeros como por ejemplo conjugados entre dextrano y metacrilatos, polifosfoésteres, diversos polisacáridos y poliaminas y poli- $\epsilon$ -caprolactona, albúmina, chitosán, colágeno o gelatina modificada y entrecruzada o copolímeros anfipáticos en bloque de hidrogeles.
- Son adecuados para administración enteral (oral o rectal), en particular, comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios; y son adecuados para uso tópico pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizadores, espumas, aerosoles, soluciones (por ejemplo, soluciones en alcoholes, como etanol o isopropanol, acetonitrilo, DMF, dimetilacetamida, 1,2-propanodiol o sus mezclas entre sí y/o con agua) o polvos. Los preparados liposomales también son especialmente adecuados para usos tópicos.
- En el caso de la formulación para obtener una pomada, el compuesto activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el compuesto activo puede formularse como una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Los medicamentos adaptados para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el compuesto activo puede suministrarse a partir del yeso por medio de iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- Huelga decir que, aparte de los constituyentes mencionados en especial anteriormente, los medicamentos según la invención pueden también comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo concreto de formulación farmacéutica.
- La invención también se refiere a un set (kit) compuesto de envases independientes de
- a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
  - b) una cantidad eficaz de un compuesto activo adicional de un medicamento.
- El set comprende envases adecuados, como cajas o cajas de cartón, frascos, bolsas o ampollas individuales. El set puede contener, por ejemplo, ampollas independientes que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros de los mismos farmacéuticamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un compuesto activo adicional de un medicamento en forma disuelta o liofilizada.
- Asimismo, los medicamentos según la invención se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas terapias conocidas y/o se pueden usar para restablecer la eficacia de ciertas terapias existentes.
- Además de los compuestos según la invención, los preparados farmacéuticos según la invención pueden también contener compuestos activos adicionales de medicamentos, por ejemplo, para su uso en el tratamiento del cáncer, otros medicamentos antineoplásicos. Para el tratamiento de las demás enfermedades mencionadas, los preparados farmacéuticos según la invención pueden comprender también, aparte de los compuestos según la invención, compuestos activos adicionales de medicamentos que son conocidos por el experto en la materia en el tratamiento de las mismas.

En una realización principal, se proporcionan métodos para potenciar una respuesta inmunitaria en un huésped que la necesita. La respuesta inmunitaria puede potenciarse mediante la reducción de la tolerancia de los linfocitos T, incluido mediante un aumento de la liberación de IFN- $\gamma$ , disminuyendo la regulación de la producción o activación de los linfocitos T o aumentando en el huésped la producción de linfocitos T de memoria específicos de antígeno. En una realización, el método comprende la administración a un huésped de un compuesto de la presente invención en combinación o de forma alterna con un anticuerpo. En subrealizaciones particulares, el anticuerpo es un anticuerpo terapéutico. En una realización en particular, se proporciona un método para potenciar la eficacia de la terapia pasiva con anticuerpos que comprende administrar un compuesto de la presente invención en combinación o de forma alterna con uno o más anticuerpos pasivos. Este método puede aumentar la eficacia de la terapia con anticuerpos para el tratamiento de trastornos proliferativos de células anómalas como el cáncer, o aumentar la eficacia de la terapia en el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas. El compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación o de forma alterna con anticuerpos como rituximab, herceptin o erbitux, por ejemplo.

En otra realización principal, se proporciona un método de tratamiento o prevención de proliferación celular anómala que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un huésped que lo necesita sustancialmente en ausencia de otro fármaco antineoplásico.

En otra realización principal, se proporciona un método de tratamiento o prevención de proliferación celular anómala en un huésped que lo necesita, que comprende administrar al huésped un primer compuesto de la presente invención sustancialmente en combinación con un primer fármaco antineoplásico y, posteriormente, administrar un segundo antagonista de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$ . En una subrealización, el segundo antagonista se administra sustancialmente en ausencia de otro fármaco antineoplásico. En otra realización principal, se proporciona un método de tratamiento o prevención de la proliferación celular anómala en un huésped que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención sustancialmente en combinación con un primer fármaco antineoplásico al huésped y, posteriormente, administrar un segundo fármaco antineoplásico en ausencia del antagonista.

Por tanto, el tratamiento del cáncer descrito en este documento puede llevarse a cabo como terapia con un compuesto de la presente invención o en combinación con una intervención quirúrgica, radioterapia o quimioterapia. La quimioterapia de este tipo puede incluir el uso de uno o más compuestos activos de las siguientes categorías de compuestos antineoplásicos activos:

(i) compuestos activos antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y sus combinaciones, utilizados en oncología médica, como compuestos alquilantes activos (por ejemplo, cisplatino, parboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo and tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); compuestos antimitóticos activos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y compuestos activos para diferenciación celular (por ejemplo, ácido todo trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) compuestos citostáticos activos, como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores de los receptores de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la  $5\alpha$ -reductasa, como finasterida;

(iii) compuestos activos que inhiben la invasión del cáncer como, por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno de tipo uroquinasa;

(iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento, por ejemplo anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento, por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225], inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico, por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia del EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

- (v) compuestos antiangiogénicos activos, como bevacizumab, angiostatina, endostatina, linomida, batimastat, captopril, inhibidor derivado de cartílago, genisteína, interleuquina 12, lavendustina, acetato de medroxiprogesterona, factor plaquetario humano recombinante 4, tecogalan, trombospondina, TNP-470, anticuerpo monoclonal anti-VEGF, proteína quimérica VEGF-receptor soluble, anticuerpos antirreceptores de VEGF, antirreceptores de PDGF, inhibidores de integrinas, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina/treonina quinasa, oligonucleótidos antisentido, oligodexosinucleótidos antisentido, ARNip, aptámeros anti-VEGF, factor derivado del epitelio pigmentario y compuestos publicados en las solicitudes de patentes internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354);
- (vi) fármacos que destruyen vasos sanguíneos, como combretastatina A4 y los compuestos publicados en las solicitudes de patentes internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas dirigidas a las dianas mencionadas anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- (viii) abordajes con terapia génica como, por ejemplo, métodos de sustitución de genes anómalos modificados como p53 anómalo o BRCA1 o BRCA2 anómalos, métodos de GDEPT (terapia con profármacos de enzimas dirigida a genes) como los que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y métodos que aumentan la tolerancia de un paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, como terapia de multirresistencia, y
- (ix) abordajes con inmunoterapia como, por ejemplo, métodos *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales de un paciente, como transfección con citoquinas, como interleuquina-2, interleuquina-4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, tratamientos utilizando células inmunes transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquinas y métodos para el uso de anticuerpos antiidiotipo;
- (x) fármacos quimioterapéuticos como, por ejemplo, abarelix, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, alretamina, amifostina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparraginas, BCG vivo, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, busulfano, calusterona, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucilo, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomycin, darbepoetina alfa, daunorrubicina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant y gemcitabina.

Los medicamentos de la tabla 1 pueden preferiblemente, aunque no de forma exclusiva, combinarse con los compuestos de fórmula I.

<b>Tabla 1</b>		
Compuestos activos alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazina Altretamina Fosfato de estramustina Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Compuestos activos de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo	Tomudex Trimetrexato Deoxicofomicina Fludarabina

ES 2 940 408 T3

	Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogos de la rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecán (SuperGen) Exatecán mesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecán (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beauf) Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomizina) D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Compuestos activos antimitóticos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) DN-5109 (Indena) AVLB (Presc) NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromataza	Aminoglutetimida Letrozol	Exemestano Atamestano (BioMedicines)

ES 2 940 408 T3

	Anastrozol Formestano	YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + <sup>32</sup> P (Isotope Solutions) Tiemectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceutical) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson Johnson) Alcohol de perillilo (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidato (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histonacetil transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloioximetilo (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/ antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia con dexasomas (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Compuestos activos hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Bicalutamida

	Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Diestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Compuestos activos fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de (Yeda) Texafrina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Otros compuestos activos diversos	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista del AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de Zambon) CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, Glyco-Genesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Apton) Efaxproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmififeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal con triclosán, Endo)

Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	de PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon)
Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium)	Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)
SRL-172 (estimulante de linfocitos T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA)
Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)	Urocidina (promotor de apoptosis, Bio-niche)
CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche)
SDX-101 (promotor de apoptosis, Sal-medix)	Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	

Incluso sin más realizaciones, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

5 Por tanto, a través de los siguientes ejemplos se pretende describir la invención sin que ello suponga una limitación de la misma. A menos que se indique lo contrario, los datos porcentuales indican el porcentaje en peso. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados. «Proceso convencional»: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

10 Valores de R<sub>f</sub> en gel de sílice; espectrometría de masas: EI (ionización por impacto electrónico): M<sup>+</sup>, FAB (bombardeo por átomos rápidos): (M+H)<sup>+</sup>, THF (tetrahydrofurano), NMP (N-metilpirrolidona), DMSO (dimetilsulfóxido), AE (acetato de etilo), MeOH (metanol), TLC (cromatografía en capa fina)

#### Lista de abreviaturas

15	AUC	Área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco frente al tiempo
	C <sub>máx</sub>	Concentración máxima en plasma
	CL	Aclaramiento
	CV	Coefficiente de variación
	CYP	Citocromo P450
20	DMSO	Dimetilsulfóxido
	F	Biodisponibilidad
	f <sub>a</sub>	Fracción absorbida
	i.v.	Intravenoso
	CL-EM/EM	Espectrometría de masa acoplada a cromatografía líquida
25	LIC	Límite inferior de cuantificación
	NC	No calculado
	ND	No determinado
	PEG	Polietilenglicol
	Pgp	Glucoproteína de permeabilidad
30	FC	Farmacocinética
	p.o.	Por vía oral
	t <sub>1/2</sub>	Semivida
	t <sub>máx</sub>	Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima en plasma del fármaco

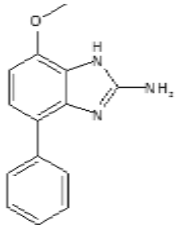
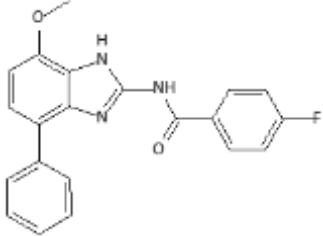
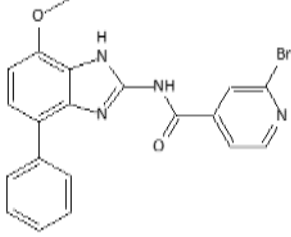
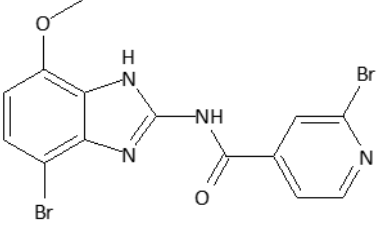
UPLC  
V<sub>ee</sub>  
v/v

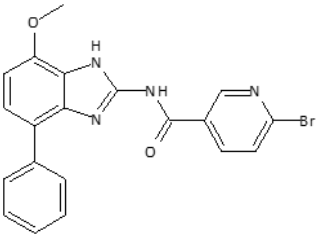
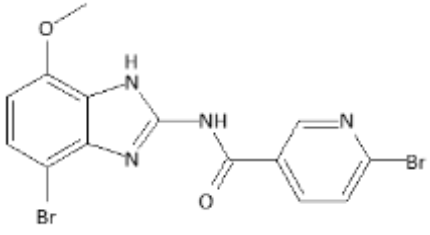
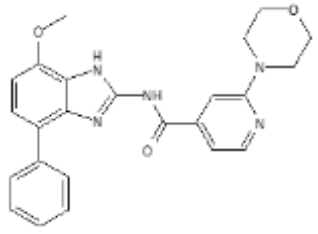
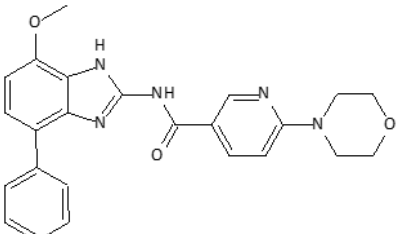
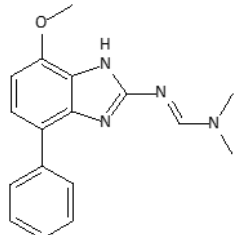
Cromatografía líquida de ultraalta resolución  
Volumen de distribución (en estado de equilibrio)  
Relación volumen/volumen

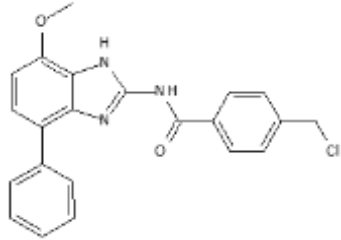
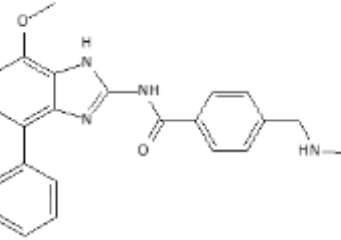
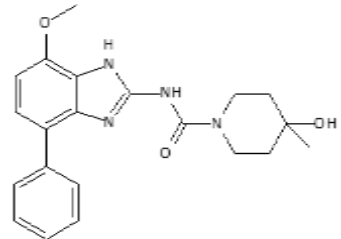
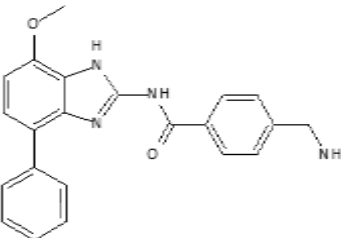
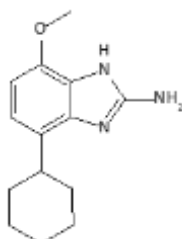
### Ejemplo 1: Ejemplos de compuestos de la presente invención

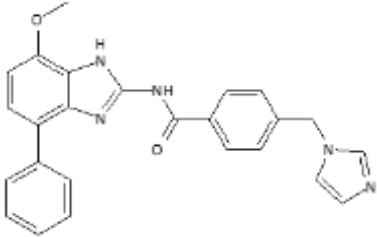
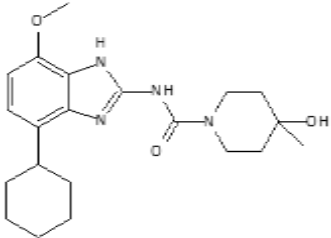
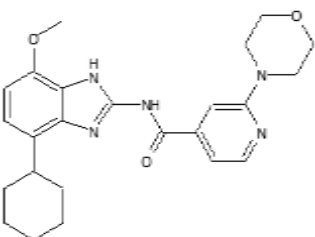
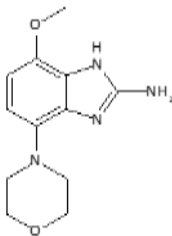
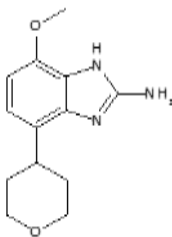
- 5 La invención se refiere especialmente a los compuestos de la tabla 2 y a las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Los compuestos de referencia no abarcados por la presente invención se marcan con un \*.

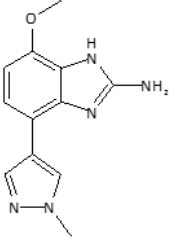
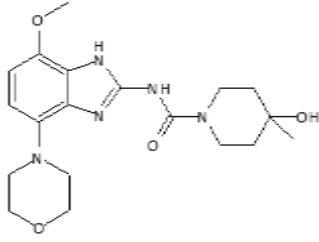
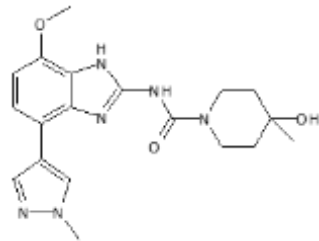
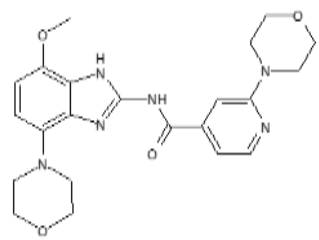
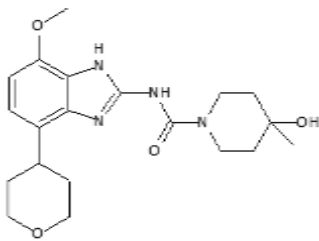
**Tabla 2 – Ejemplos de compuestos de la presente invención**

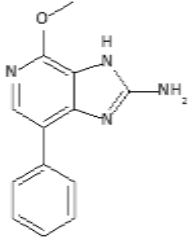
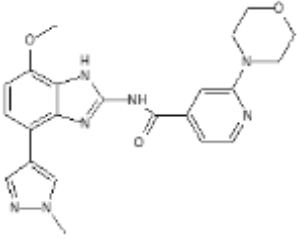
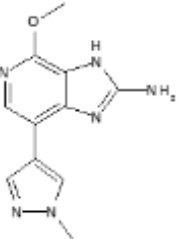
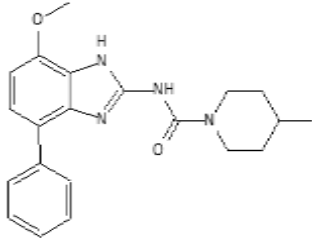
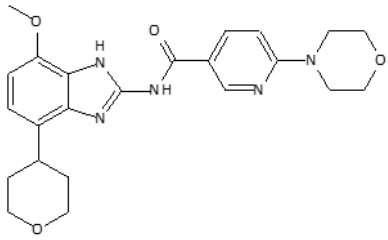
N.º	Estructura	Nomenclatura IUPAC
1*		7-Metoxi-4-fenil-1H-benzimidazol-2-ilamina
2		4-Fluoro-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzimidazol-2-il)-benzamida
3		2-Bromo-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzimidazol-2-il)-isonicotinamida
4		2-Bromo-N-(4-bromo-7-metoxi-1H-benzimidazol-2-il)-isonicotinamida

5		6-Bromo-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-nicotinamida
6		6-Bromo-N-(4-bromo-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-nicotinamida
7		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
8		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida
9*		N'-(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-N,N-dimetil-formamida

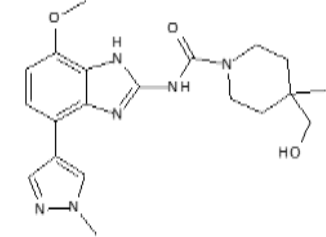
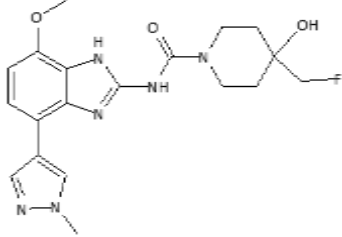
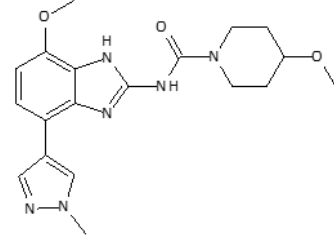
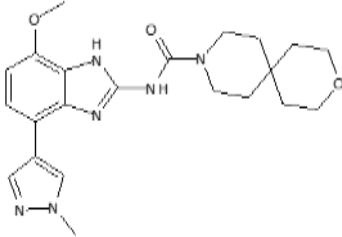
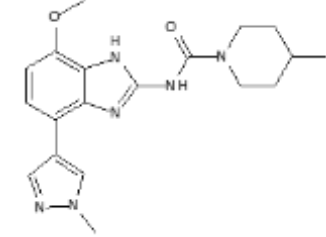
10		4-Clorometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
11		4-Etilaminometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
12		(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
13		4-Aminometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
14*		4-Ciclohexil-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-ilamina

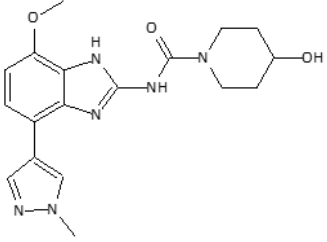
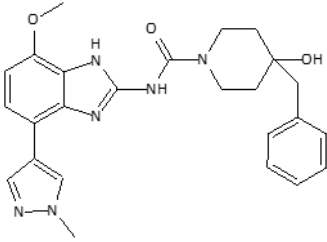
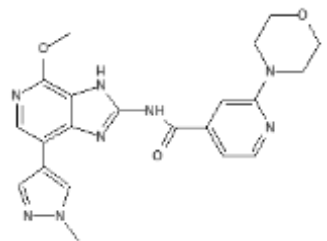
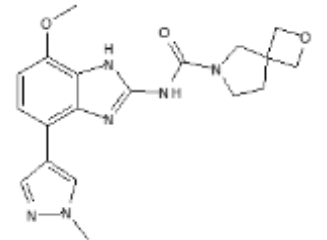
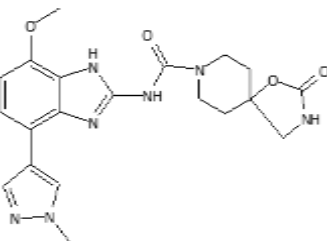
15		4-Imidazol-1-ilmetil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
16		(4-Ciclohexil-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
17		N-(4-Ciclohexil-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
18*		7-Metoxi-4-morfolin-4-1H-benzoimidazol-2-ilamina
19*		7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamida

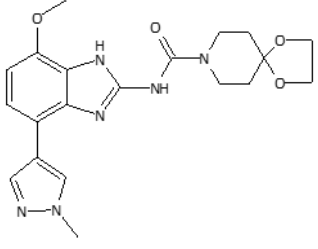
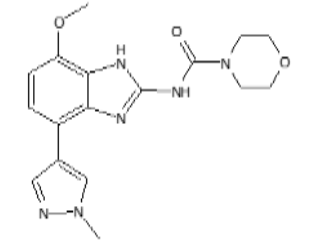
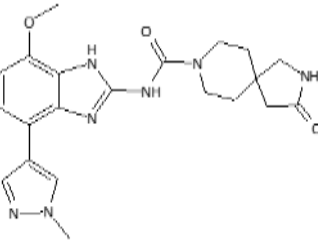
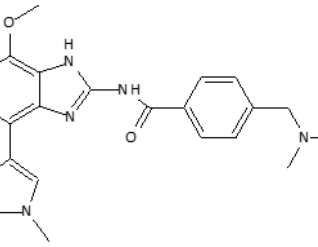
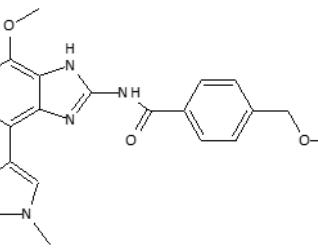
20*		7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamida
21		4-Hidroxi-N-(7-metoxi-4-morfolin-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxamida
22		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
23		N-(7-Metoxi-4-morfolin-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
24		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico

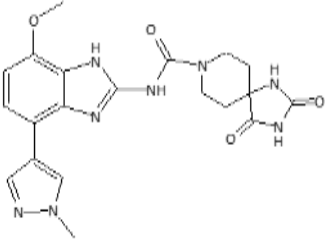
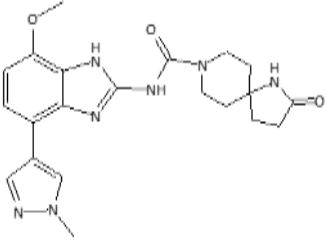
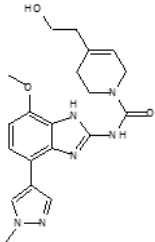
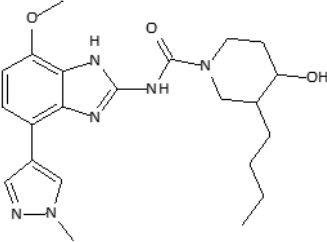
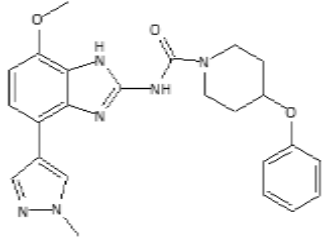
25*		4-Metoxi-7-fenil-3H-imidazo[4.5-c]piridin-2-ilamina
26		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
27*		4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4.5-c]piridin-2-ilamina
28		(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
29		N-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-6-morfolin-4-il-nicotinamida

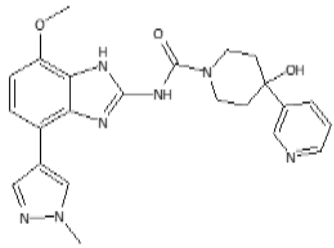
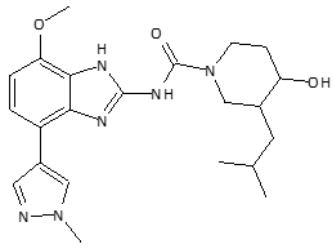
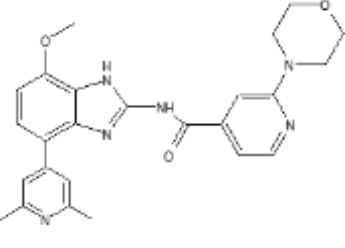
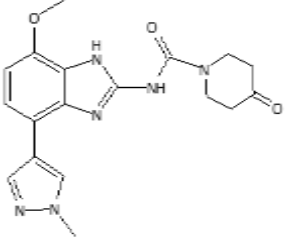
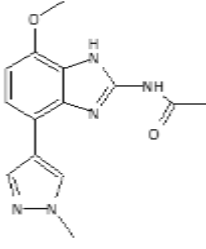
<p>30</p>		<p>2-(3-Hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-isonicotinamida</p>
<p>31</p>		<p>[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico</p>
<p>32</p>		<p>[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico</p>
<p>33</p>		<p>[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxílico</p>
<p>34</p>		<p>[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico</p>

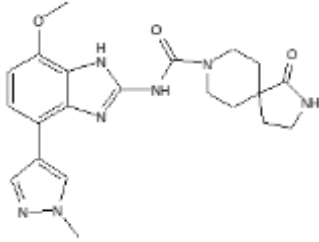
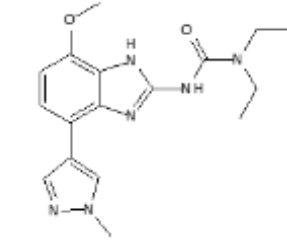
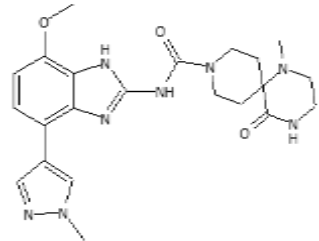
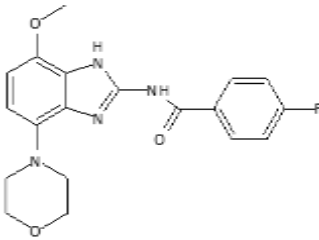
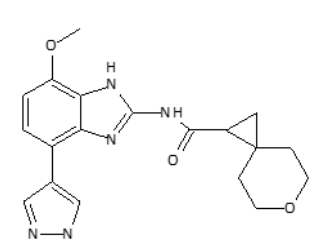
35		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
36		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxipiperidin-1-carboxílico
37		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-metoxi-piperidin-1-carboxílico
38		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico
39		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico

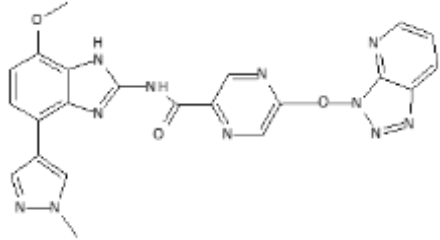
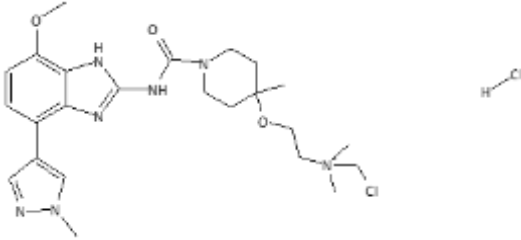
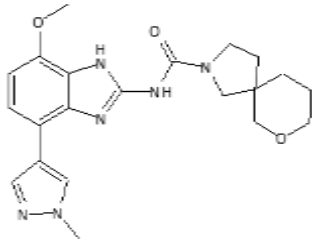
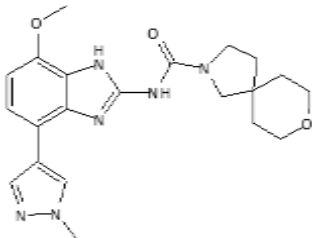
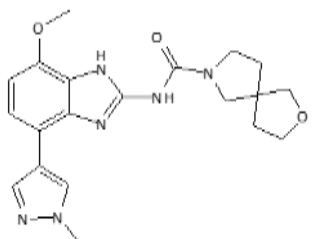
40		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
41		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
42		N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4.5-c]piridin-2-il]-2-(morfolin-4-il)piridin-4-carboxamida
43		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxamida
44		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida

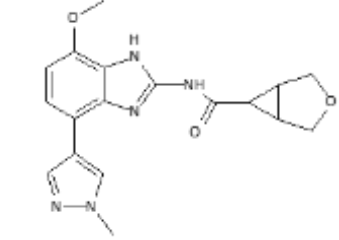
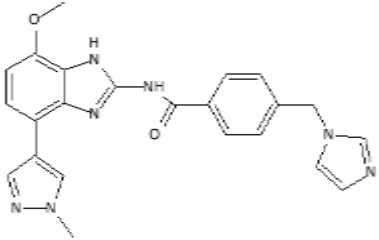
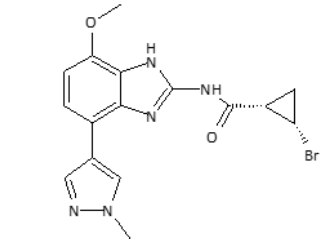
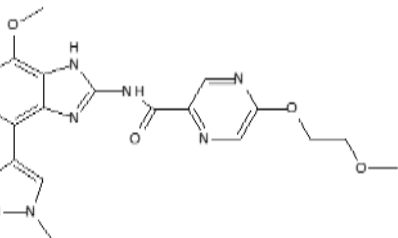
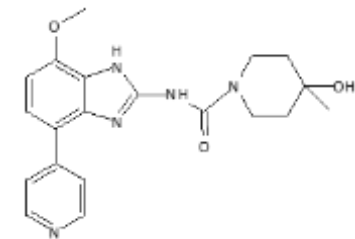
45		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
46		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]morfolin-4-carboxamida
47		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
48		4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
49		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(metoximetil)benzamida

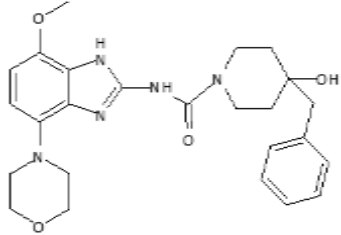
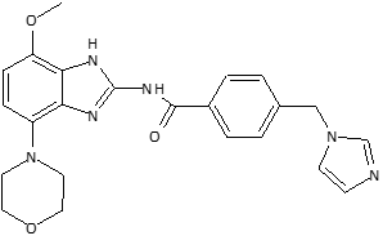
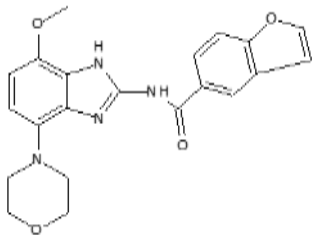
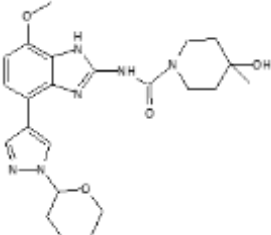
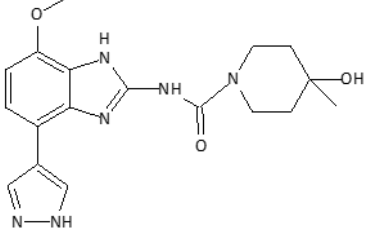
50		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida</p>
51		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida</p>
52		<p>4-(2-Hidroxietil)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamida</p>
53		<p>3-Butil-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida</p>
54		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-fenoxipiperidin-1-carboxamida</p>

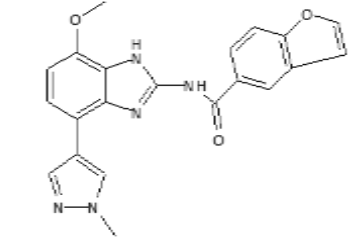
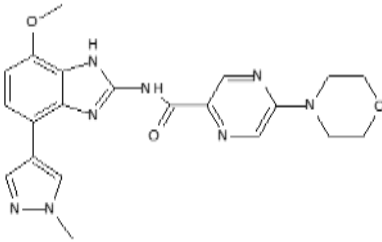
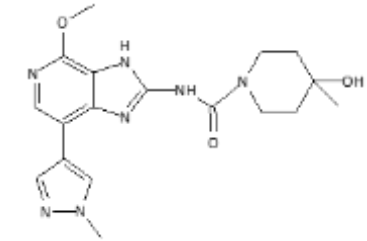
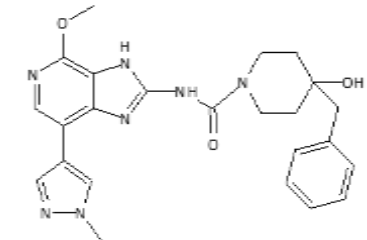
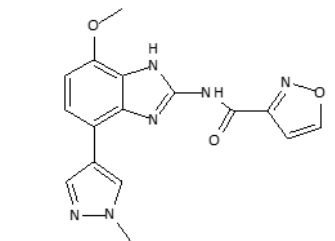
55		4-Hidroxi-N-[7-metoksi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(piridin-3-il)piperidin-1-carboxamida
56		4-Hidroxi-N-[7-metoksi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metilpropil)piperidin-1-carboxamida
57		N-[4-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metoksi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-(morfolin-4-il)piridin-4-carboxamida
58		N-[7-Metoksi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-oxopiperidin-1-carboxamida
59*		N-[7-Metoksi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]acetamida

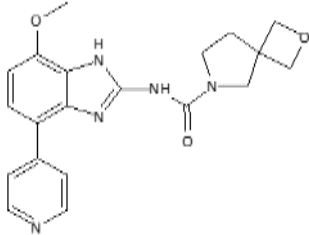
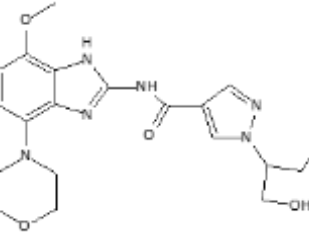
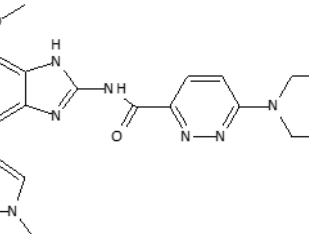
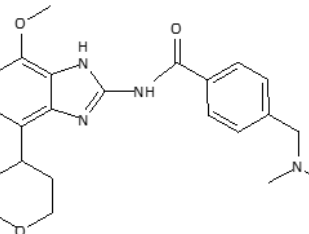
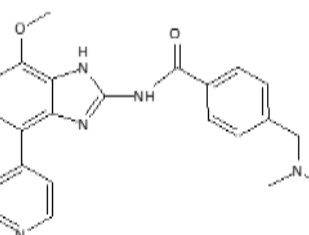
60		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
61*		3,3-Dietil-1-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]urea
62		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-5-oxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida
63		4-Fluoro-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
64		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-6-oxaspiro[2.5]octano-1-carboxamida

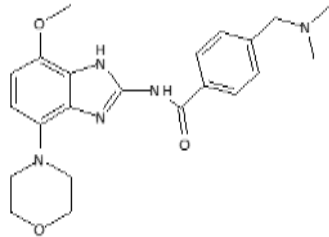
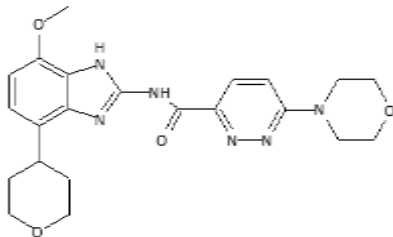
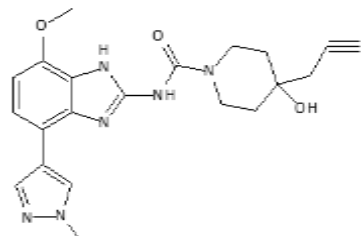
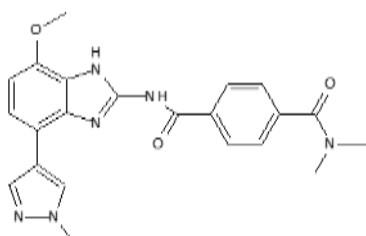
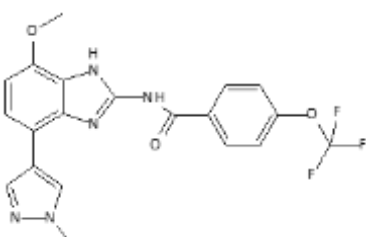
65		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-{3H-[1,2,3]triazolo[4.5-b]piridin-3-iloxi}pirazin-2-carboxamida</p>
66		<p>Clorhidrato de (clorometil){2-[[1-{[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoi]-4-metilpiperidin-4-il}oxi]etil})dimetilazanio</p>
67		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida</p>
68		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida</p>
69		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida</p>

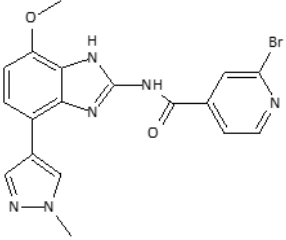
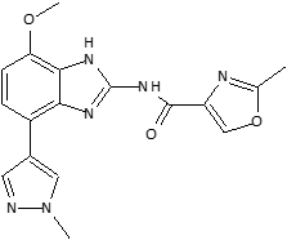
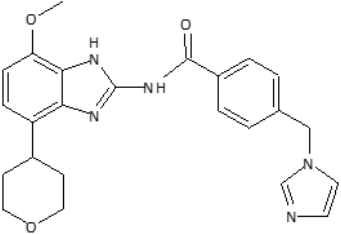
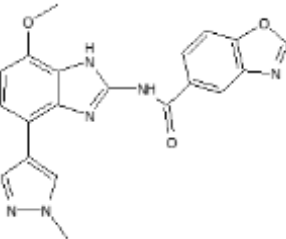
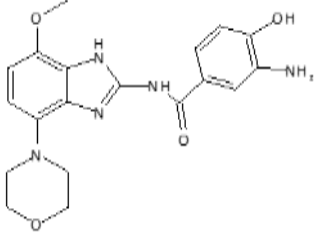
70		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida
71		4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamidina
72		(1S,2S)-2-Bromo-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
73		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-carboxamida
74		4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida

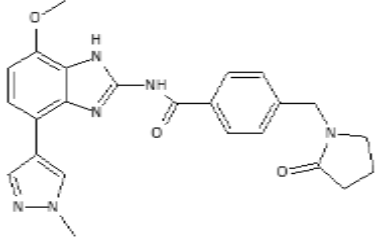
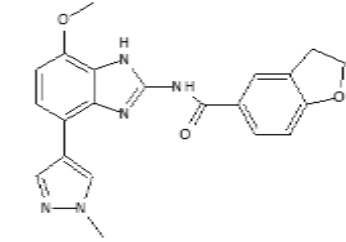
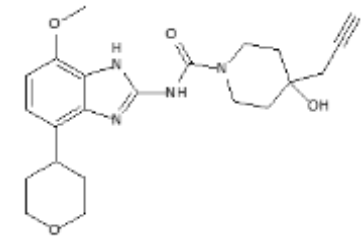
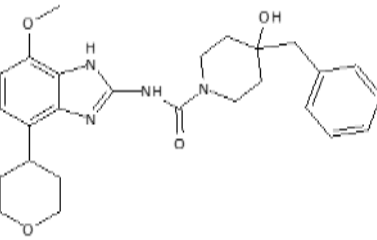
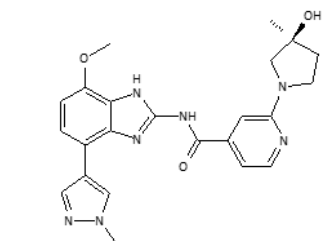
75		4-Bencil-4-hidroxi-N-[7-metoksi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida
76		4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoksi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
77		N-[7-Metoksi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-benzofuran-5-carboxamida
78		4-Hidroxi-N-{7-metoksi-4-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
79		4-Hidroxi-N-[7-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida

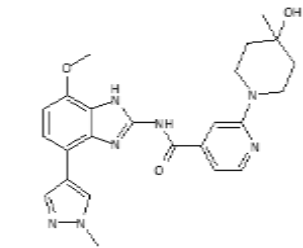
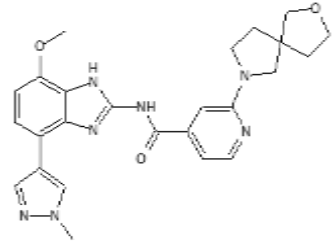
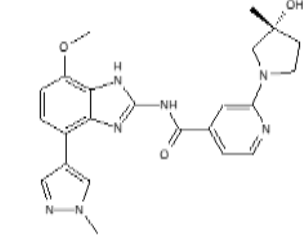
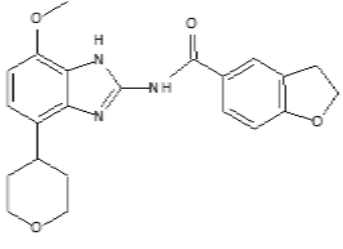
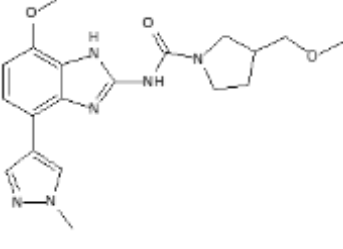
80		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-benzofuran-5-carboxamida
81		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(morfolin-4-il)pirazin-2-carboxamida
82*		4-Hidroxi-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
83		4-Bencil-4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-carboxamida
84		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,2-oxazol-3-carboxamida

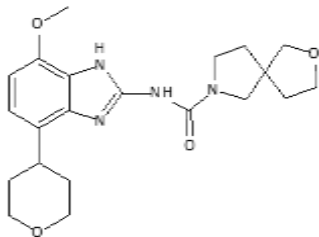
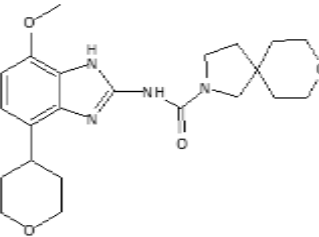
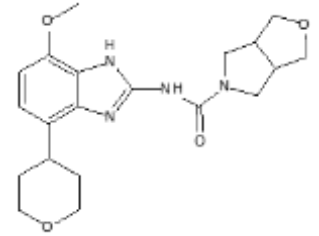
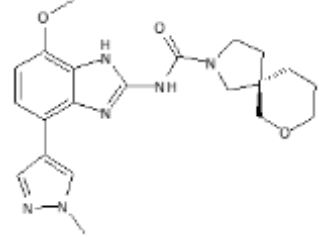
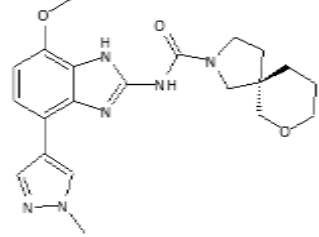
85		N-[7-Metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxamida
86		1-(1-Cloro-3-hidroxiopropan-2-il)-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida
87		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-6-(morfolin-4-il)piridazin-3-carboxamida
88		4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
89		4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida

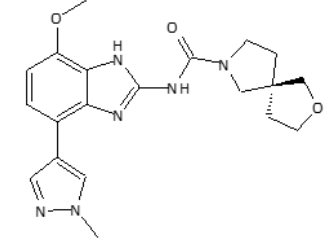
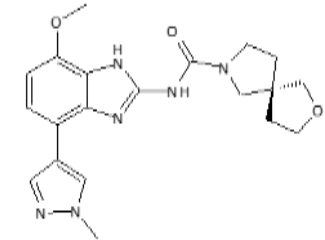
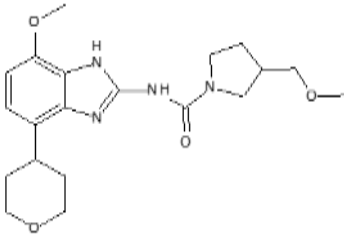
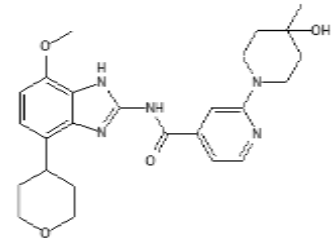
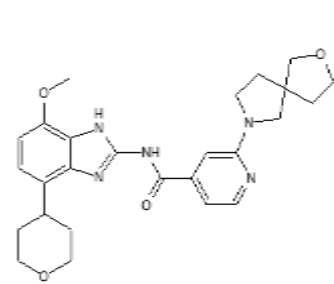
90		4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
1		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-6-(morfolin-4-il)piridazin-3-carboxamida
92		4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(prop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxamida
93		N4-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
94		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida

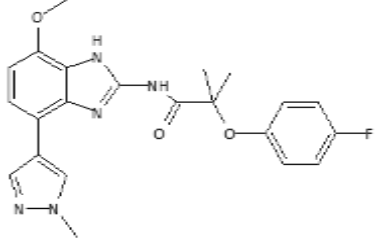
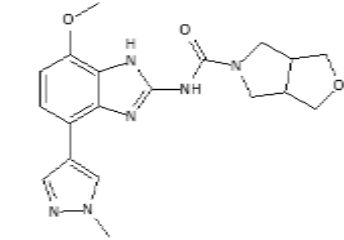
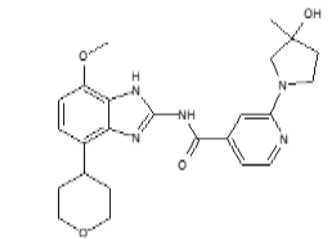
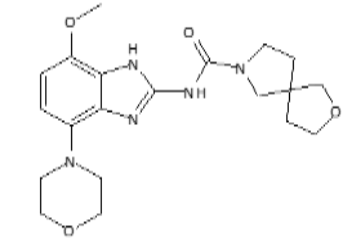
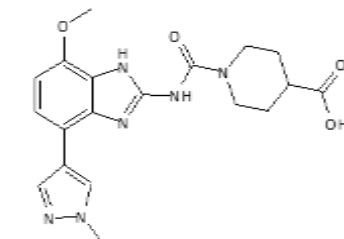
95		2-Bromo-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
96		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
97		4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
98		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida
99		3-Amino-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida

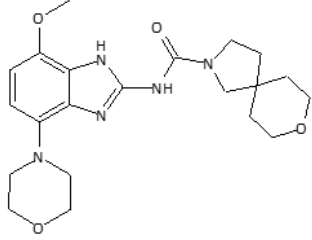
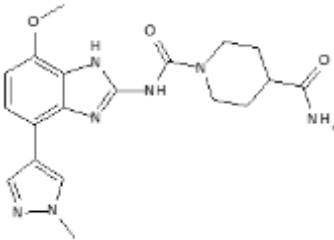
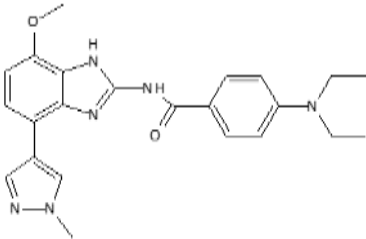
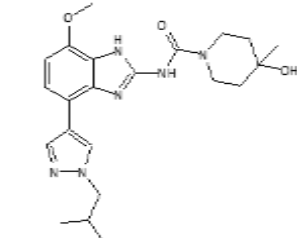
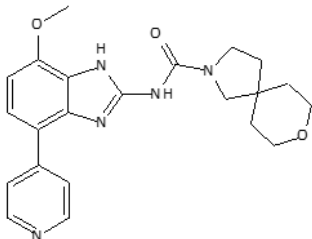
100		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamidă</p>
101		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxamidă</p>
102		<p>4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(prop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxamidă</p>
103		<p>4-Bencil-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1-carboxamidă</p>
104		<p>2-[(3S)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamidă</p>

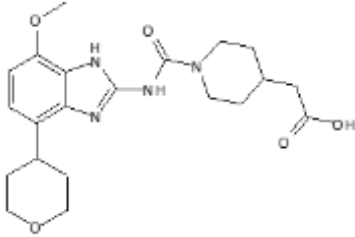
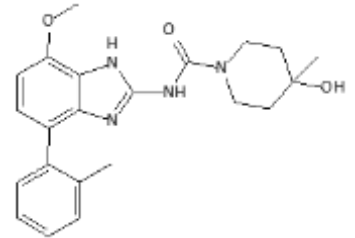
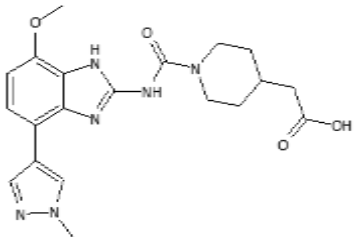
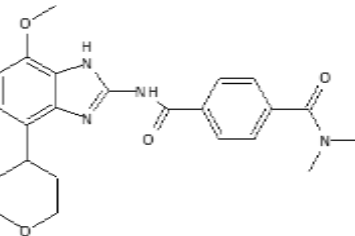
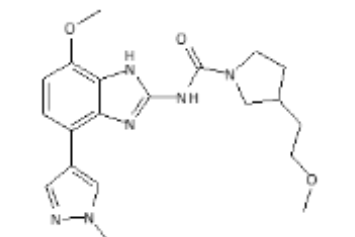
105		2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
106		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-(2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il)piridin-4-carboxamida
107		2-[(3R)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
108		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxamida
109		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida

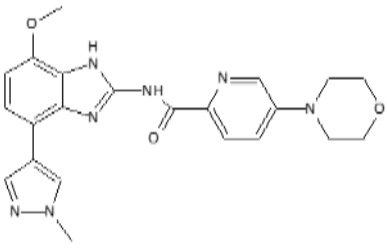
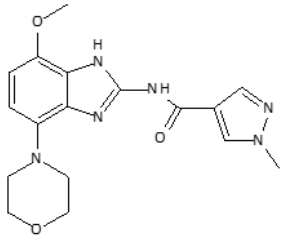
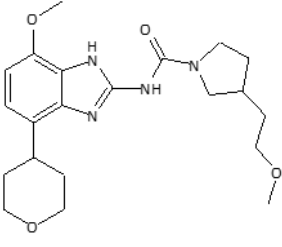
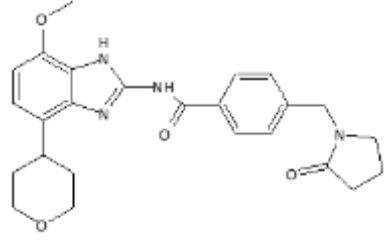
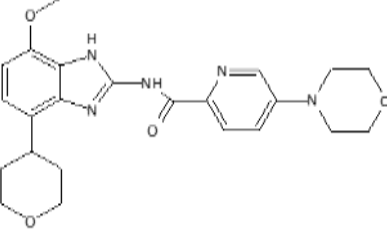
110		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
111		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
112		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carboxamida
113		(5R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
114		(5S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

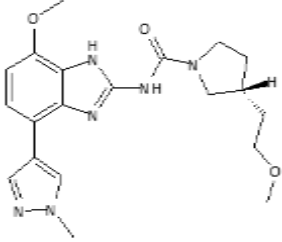
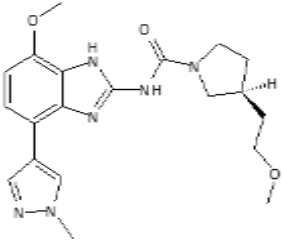
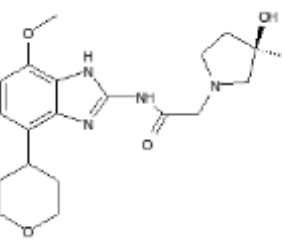
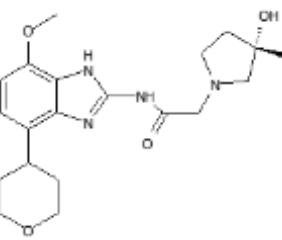
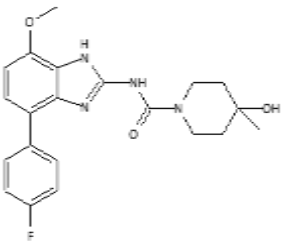
115		(5S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
116		(5R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
117		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
118		2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
119		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-{2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il}piridin-4-carboxamida

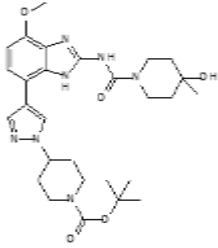
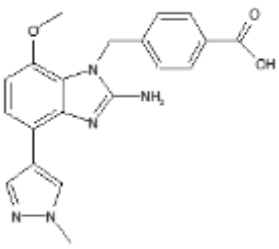
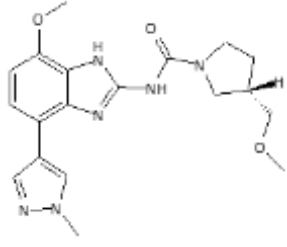
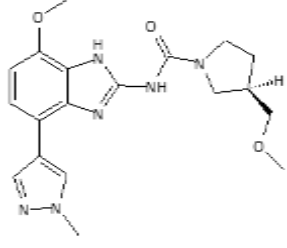
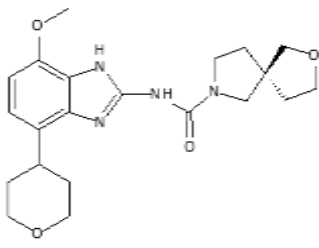
120		2-(4-Fluorofenoxi)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metilpropanamida
121		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carboxamida
122		2-(3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
123		N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
124		Ácido 1-[[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil]piperidin-4-carboxílico

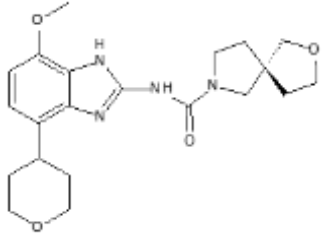
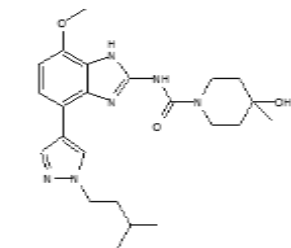
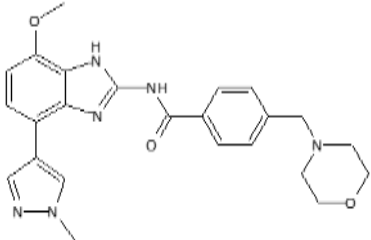
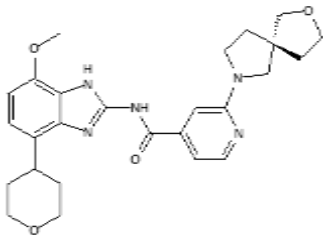
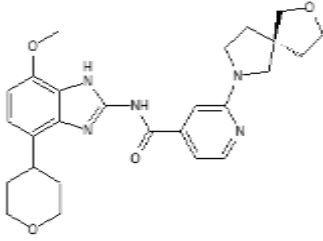
125		N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
126		N1-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1,4-dicarboxamida
127		4-(Dimetilamino)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
128		4-Hidroxi-N-{7-metoxi-4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
129		N-[7-Metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida

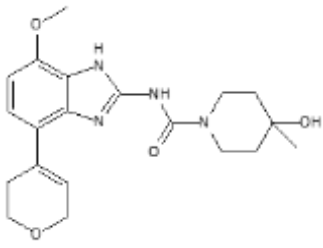
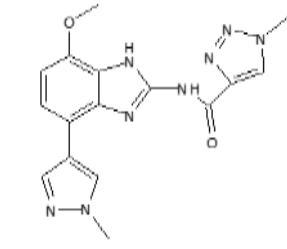
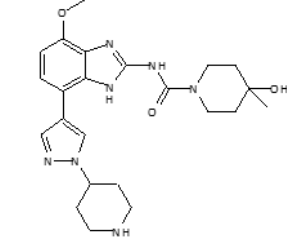
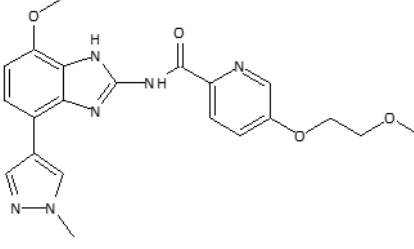
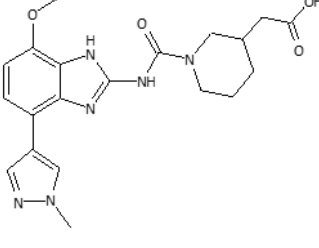
130		Ácido 2-(1-([7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoi)piperidin-4-il)acético
131		4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(2-metilfenil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
132		Ácido 2-(1-([7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoi)piperidin-4-il)acético
133		N4-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
134		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida

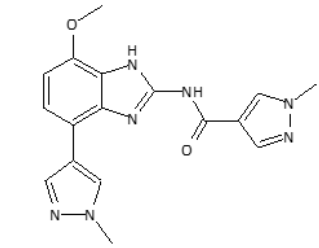
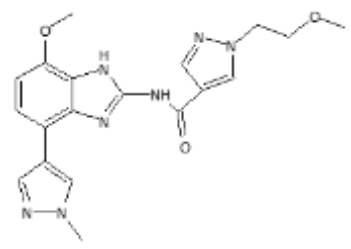
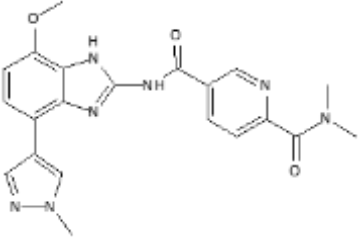
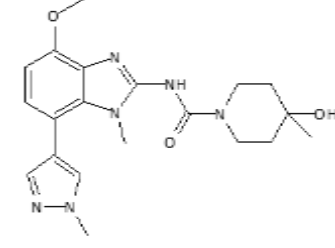
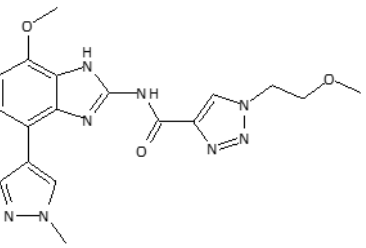
135		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida
136		N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
137		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
138		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
139		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida

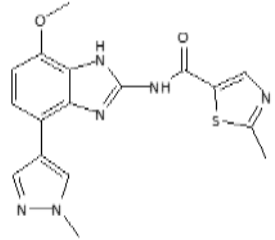
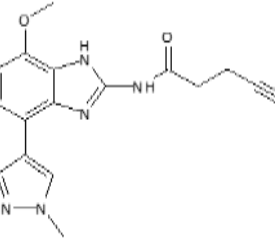
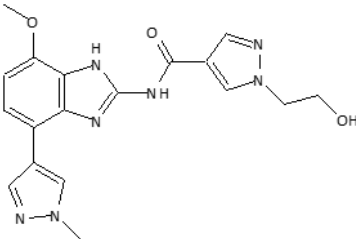
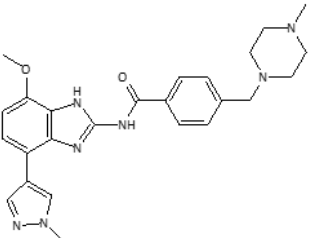
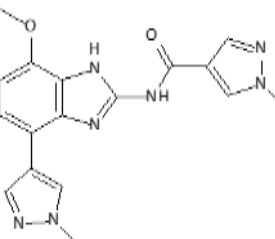
140		(3R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
141		(3S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
142		2-[(3R)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]acetamida
143		2-[(3S)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]acetamida
144		N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida

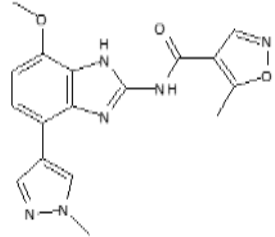
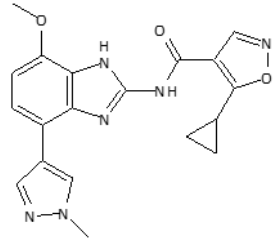
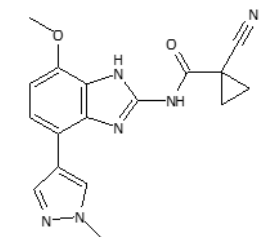
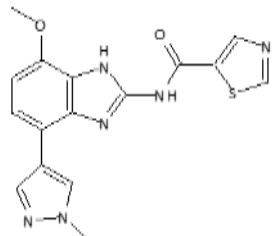
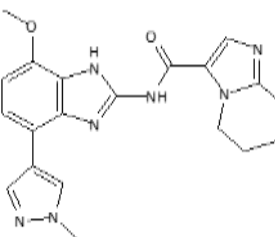
145		4-(4-{2-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-7-il}-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
146		Ácido 4-[[2-amino-7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]metil]benzoico
147		(3S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
148		(3R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
149		(5S)-N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida

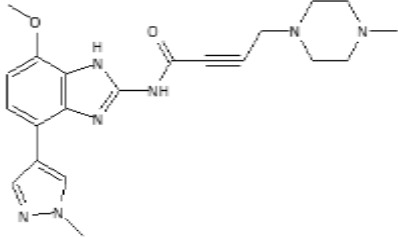
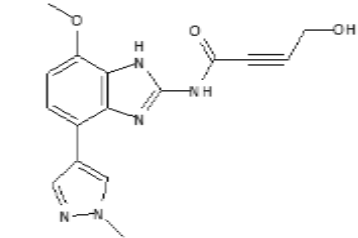
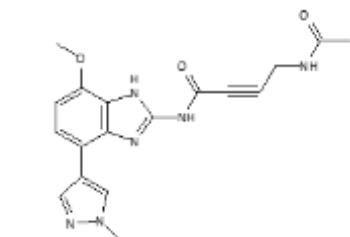
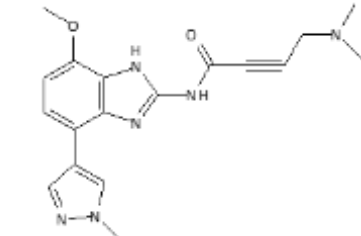
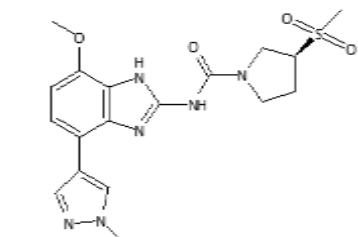
150		(5R)-N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
151		4-Hidroxi-N-{7-metoxi-4-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
152		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(morfolin-4-il)metil]benzamida
153		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-[(5R)-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il]piridin-4-carboxamida
154		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-[(5S)-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il]piridin-4-carboxamida

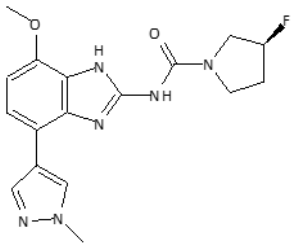
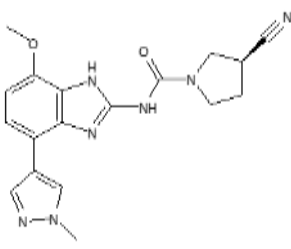
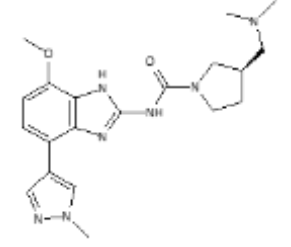
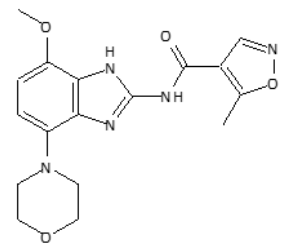
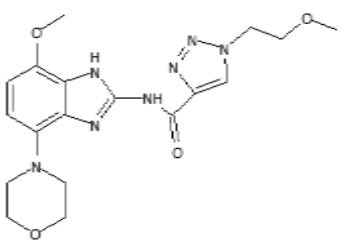
155		N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
156		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
157		4-Hidroxi-N-{4-metoxi-7-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
158		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-carboxamida
159		Ácido 2-(1-[[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil]piperidin-3-il)acético

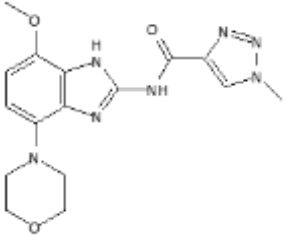
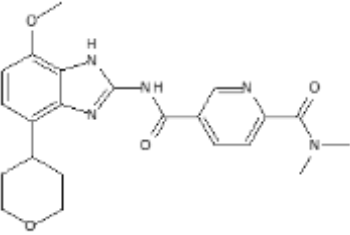
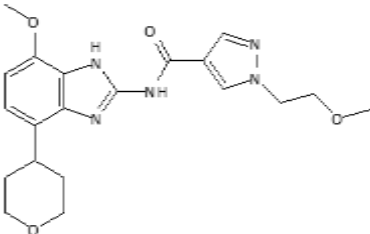
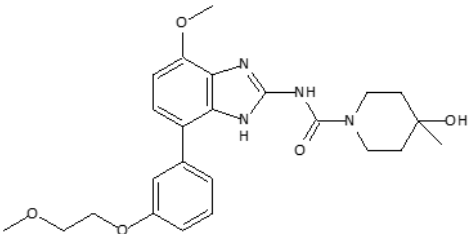
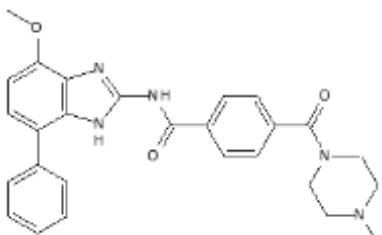
160		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
161		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
162		N5-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N2,N2-dimetilpiridin-2,5-dicarboxamida
163		4-Hidroxi-N-[4-metoxi-1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
164		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

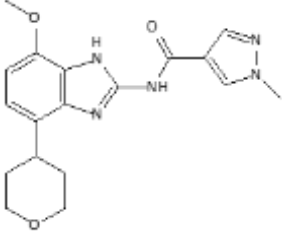
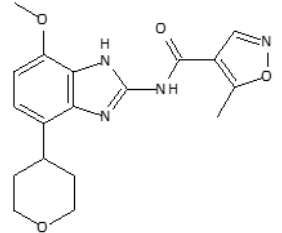
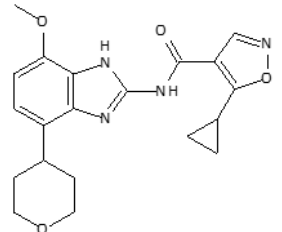
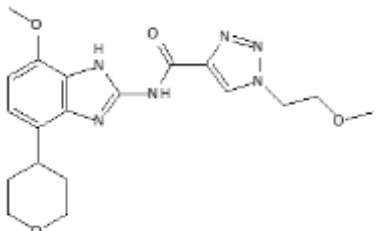
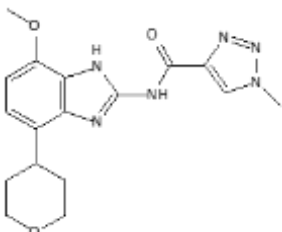
165		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
166*		3-Ciano-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]propanamida
167		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
168		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida
169		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

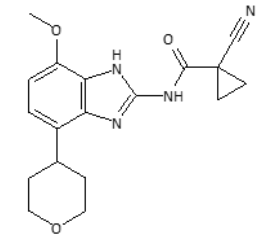
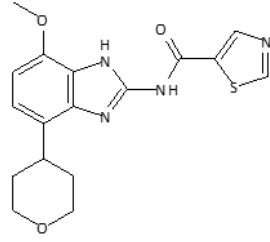
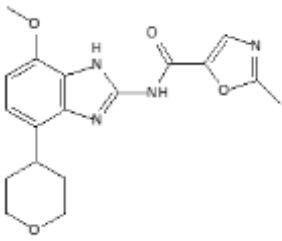
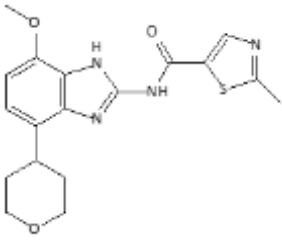
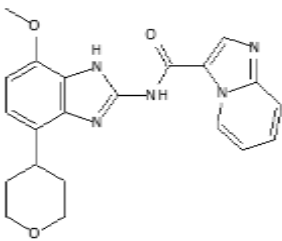
170		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
171		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
172		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
173		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido tiazol-5-carboxílico
174		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

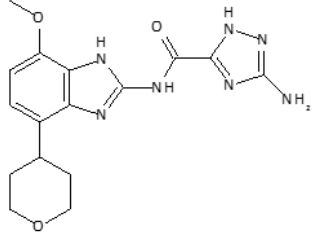
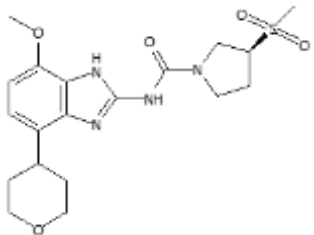
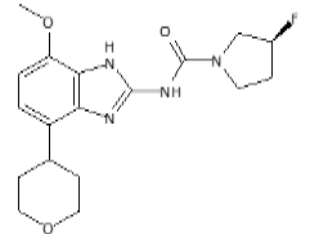
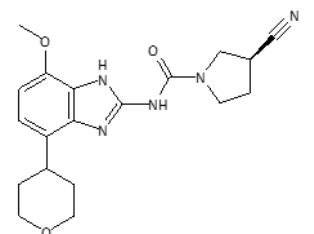
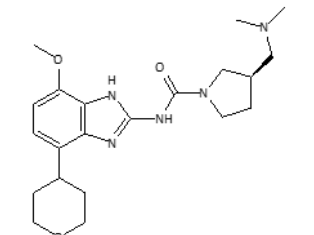
175		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)but-2-inoico
176*		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-but-2-inoico
177*		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-acetilamino-but-2-inoico
178*		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-dimetilamino-but-2-inoico
179		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirolidin-1-carboxílico

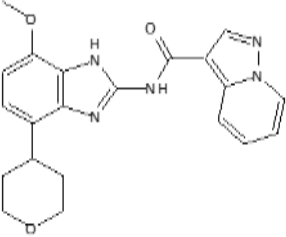
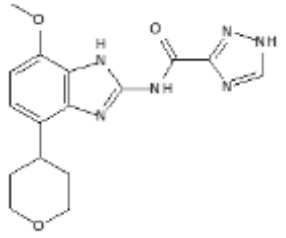
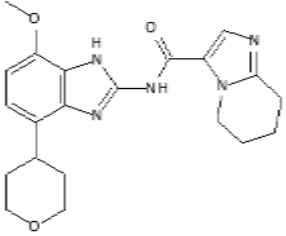
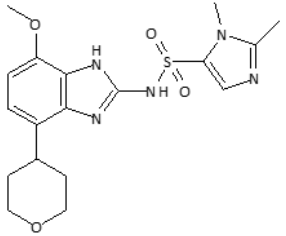
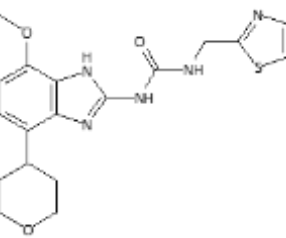
180		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico
181		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin-1-carboxílico
182		[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico
183		(7-Metoxi-4-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
184		N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

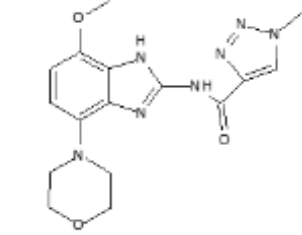
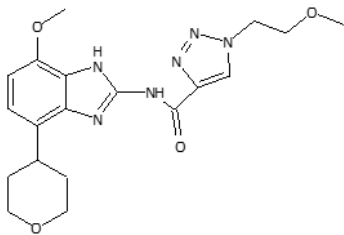
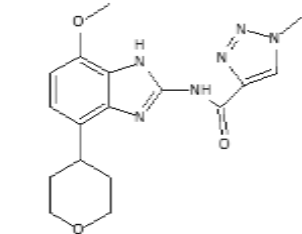
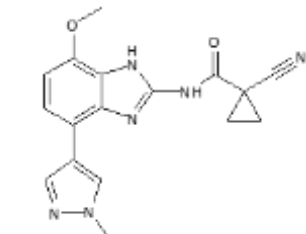
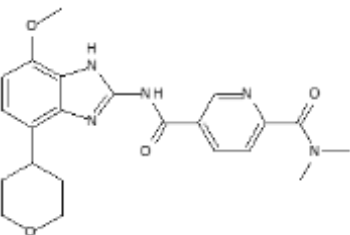
185		(7-Metoxi-4-morfolin-4-il-1H-benzimidazol-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
186		2-Dimetilamida 5-[[7-metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida] del ácido piridin-2,5-dicarboxílico
187		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
188		N-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida
189		N-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida

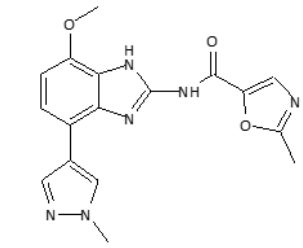
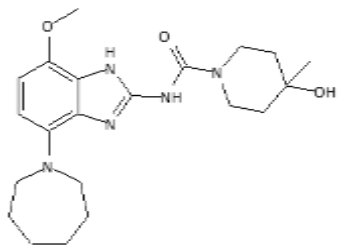
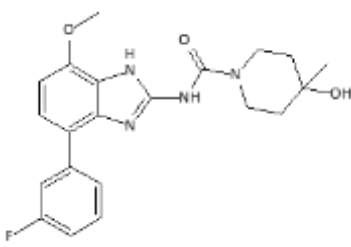
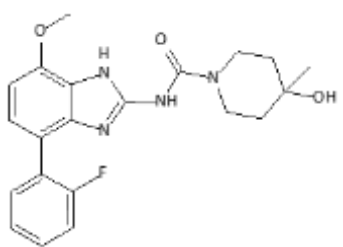
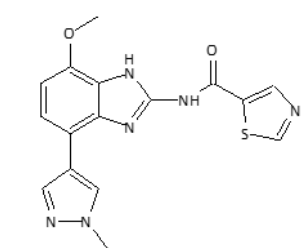
190		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
191		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
192		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
193		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
194		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

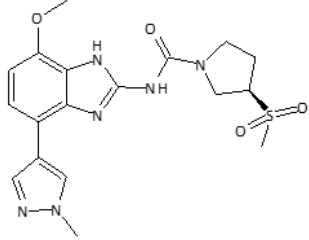
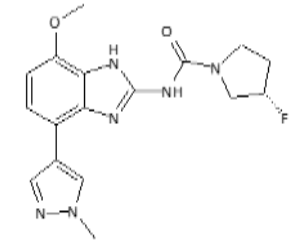
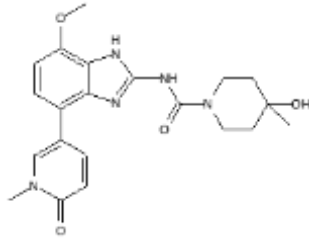
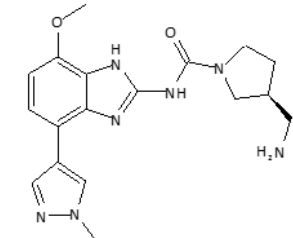
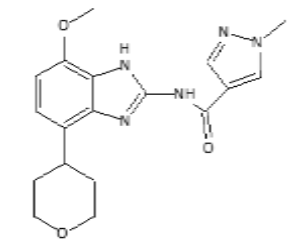
195		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
196		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido tiazol-5-carboxílico
197		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico
198		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
199		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico

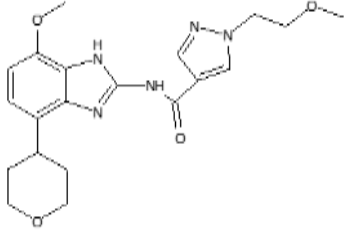
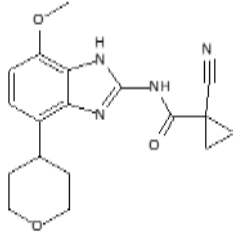
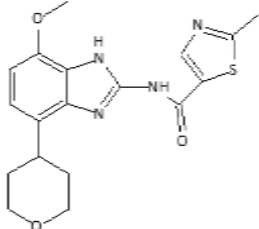
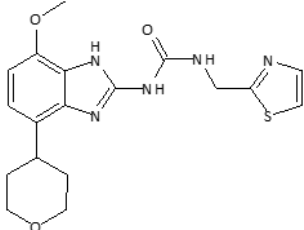
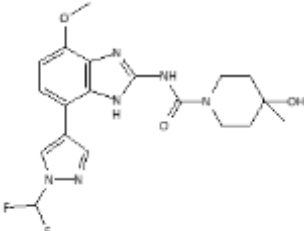
200		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico
201		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico
202		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico
203		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin-1-carboxílico
204		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico

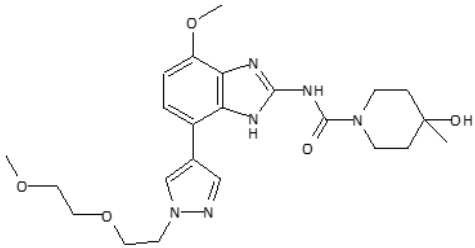
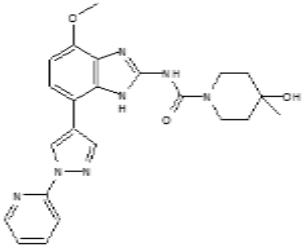
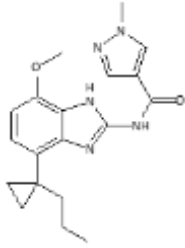
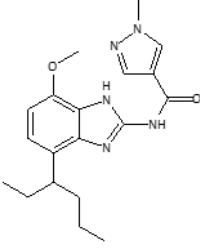
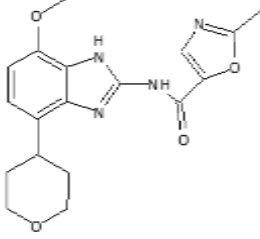
205		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico
206		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico
207		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico
208		[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico
209		1-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-tiazol-2-ilmetil-urea

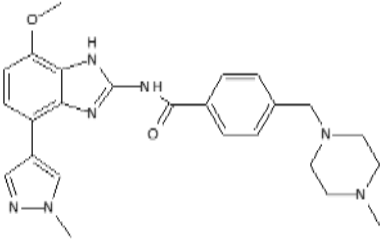
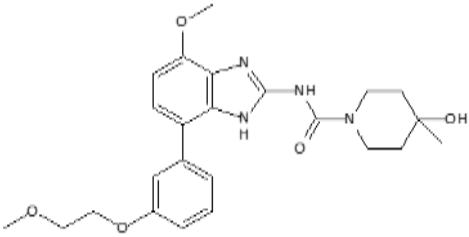
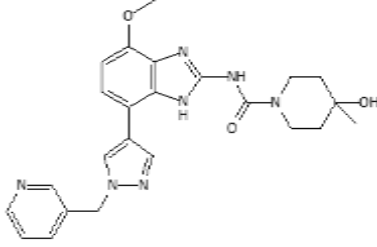
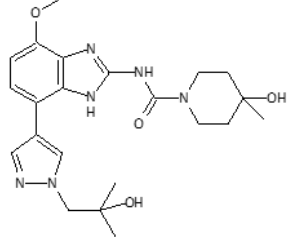
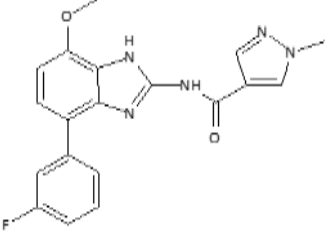
210		N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
211		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
212		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
213		1-Ciano-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
214		N5-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N2,N2-dimetilpiridin-2,5-dicarboxamida

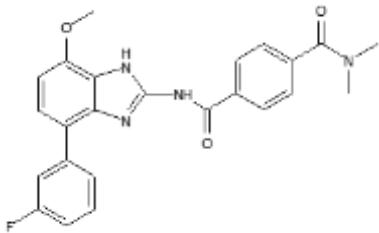
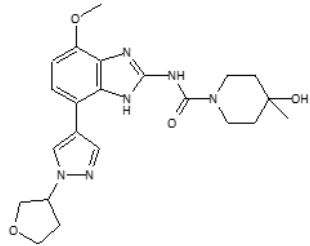
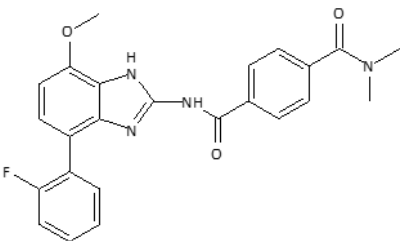
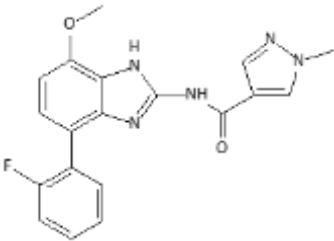
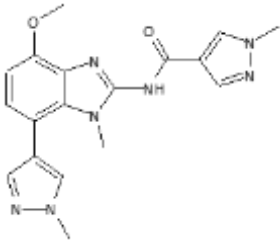
215		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
216		N-[4-(Azepan-1-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
217		N-[4-(3-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
218		N-[4-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
219		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida

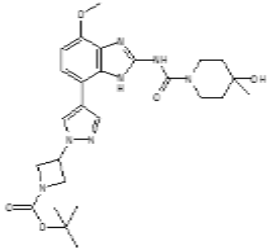
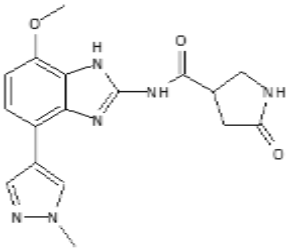
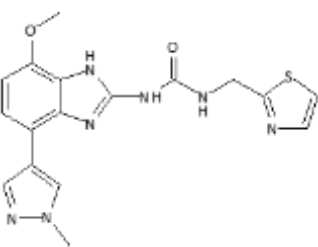
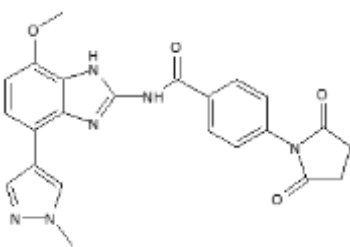
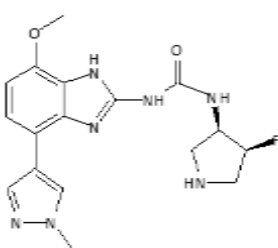
220		(3R)-3-Metanosulfonil-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida
221		(3S)-3-Fluoro-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida
222		4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
223		(3S)-3-(Aminometil)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida
224		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

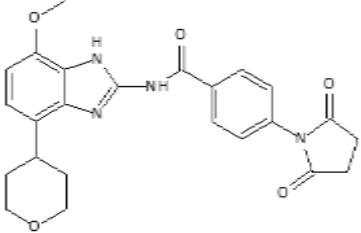
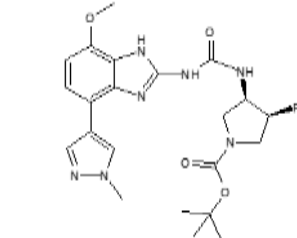
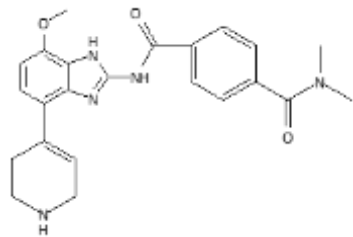
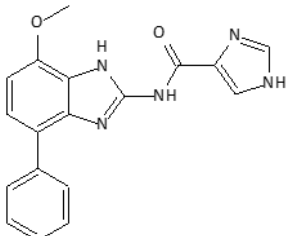
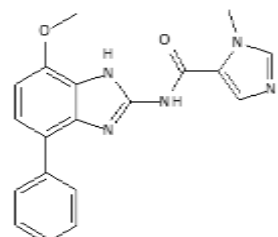
225		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
226		1-Ciano-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
227		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
228		3-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-[(1,3-tiazol-2-il)metil]urea
229		N-{7-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida

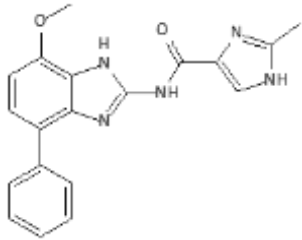
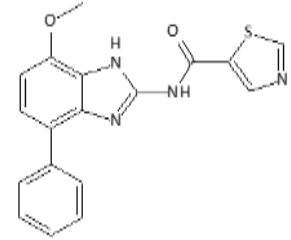
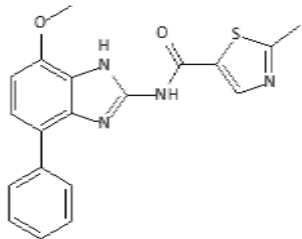
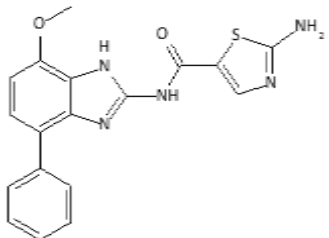
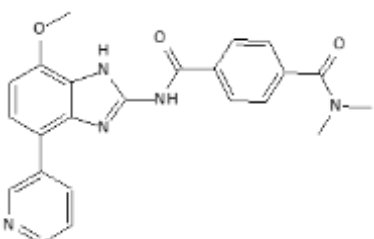
230		4-Hidroxi-N-(4-metoxi-7-{1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
231		4-Hidroxi-N-{4-metoxi-7-[1-(piridina-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
232		N-[7-Metoxi-4-(1-propilciclopropil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
233		N-[4-(Hexan-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
234		N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida

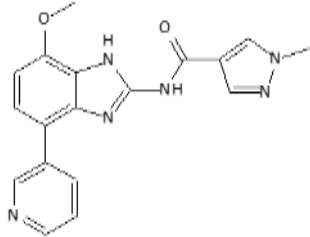
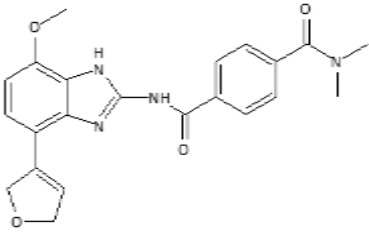
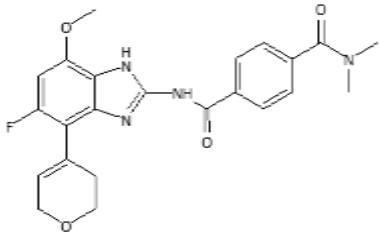
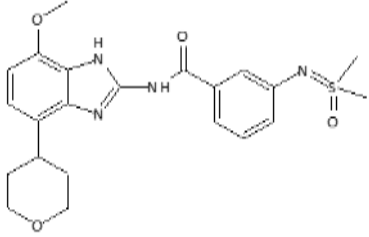
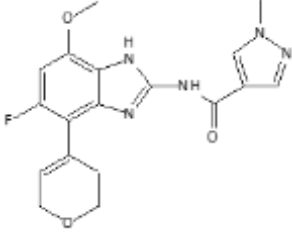
235		<p>N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida</p>
236		<p>4-Hidroxi-N-{4-metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida</p>
237		<p>4-Hidroxi-N-(4-metoxi-7-{1-[(piridin-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida</p>
238		<p>4-Hidroxi-N-{7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida</p>
239		<p>N-[4-(3-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida</p>

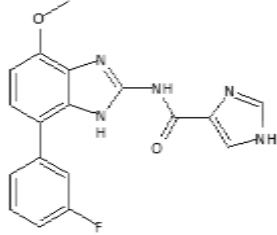
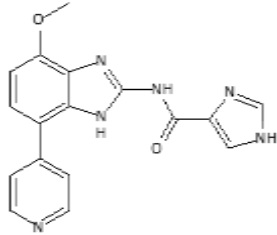
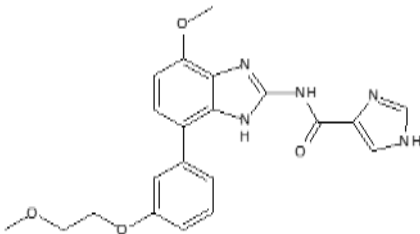
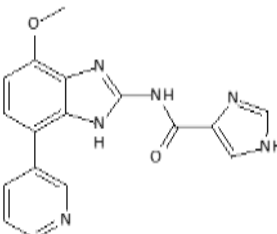
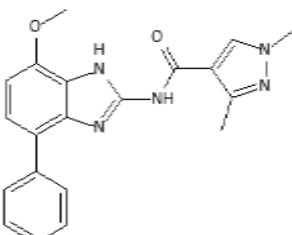
240		<p>N4-[4-(3-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida</p>
241		<p>4-Hidroxi-N-{4-metoxi-7-[1-(oxolan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida</p>
242		<p>N4-[4-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida</p>
243		<p>N-[4-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida</p>
244		<p>N-[4-Metoxi-1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida</p>

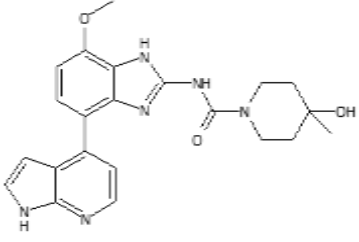
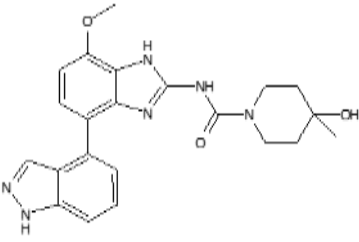
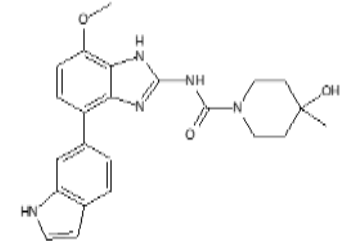
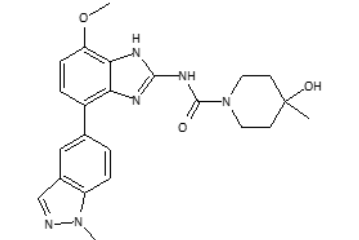
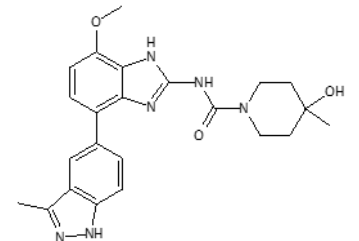
245		3-(4-{2-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-4-metoksi-1H-1,3-benzodiazol-7-il]-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
246		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-oxopirrolidin-3-carboxamida
247		3-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-[(1,3-tiazol-2-il)metil]urea
248		4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
249		1-[(3R,4S)-4-Fluoropirrolidin-3-il]-3-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]urea

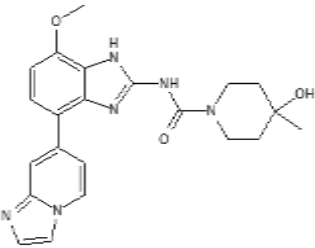
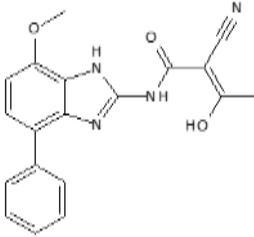
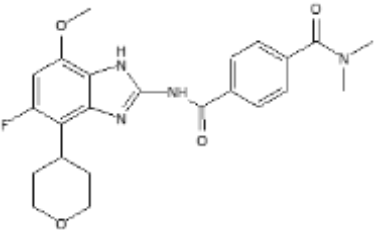
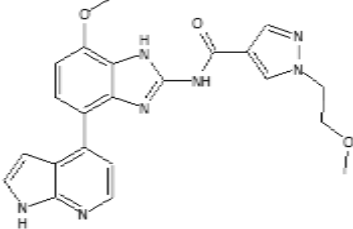
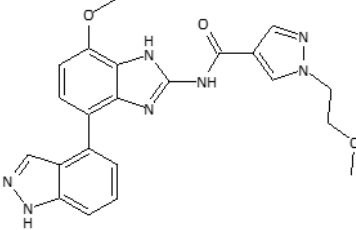
250		4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
251		(3S,4R)-3-Fluoro-4-([(7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoi)amino)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
252		N4-[7-Metoxi-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
253		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
254		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida

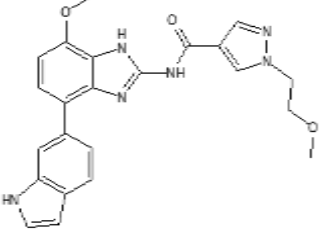
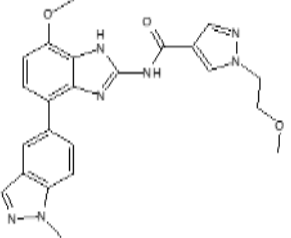
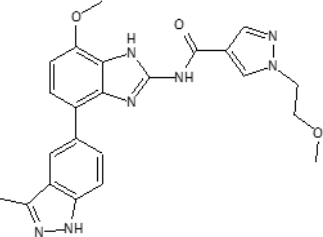
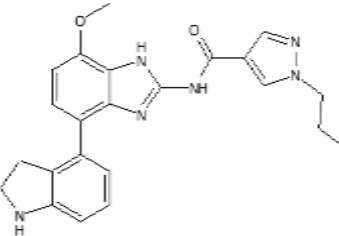
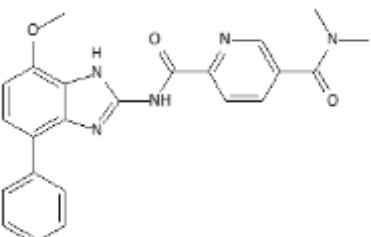
255		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida
256		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
257		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
258		2-Amino-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
259		N4-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida

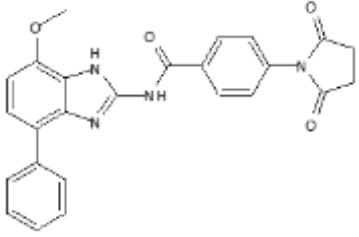
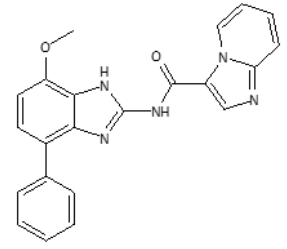
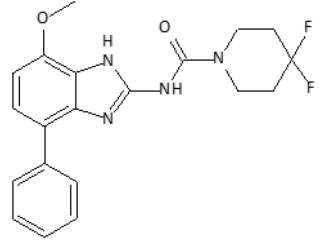
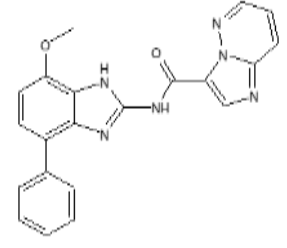
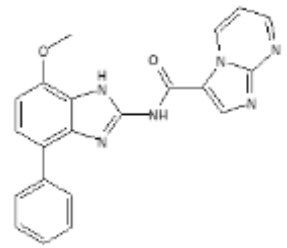
260		N-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
261		N4-[4-(2,5-Dihidrofuran-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
262		N4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
263		3-[[Dimetil(oxo)-lambda6-sulfaniliden]amino]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
264		N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

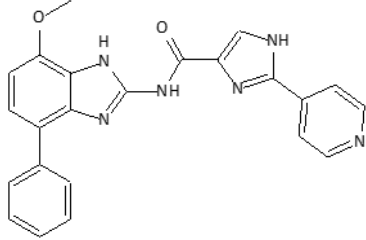
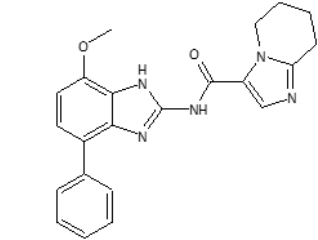
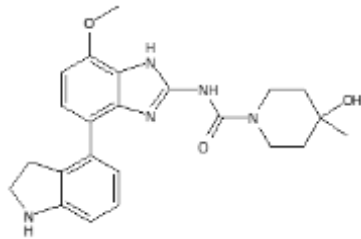
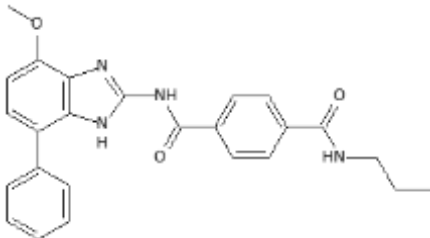
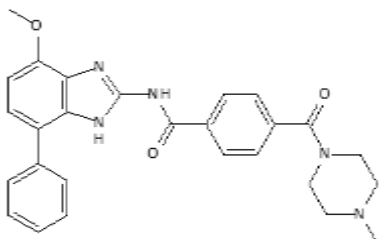
265		N-[7-(3-Fluorofenil)-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
266		N-[4-Metoxi-7-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
267		N-[4-Metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
268		N-[4-Metoxi-7-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
269		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida

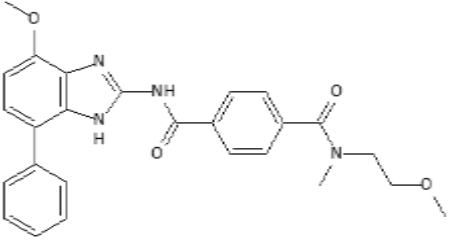
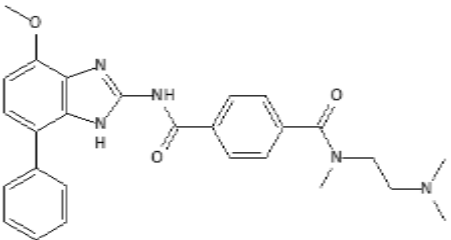
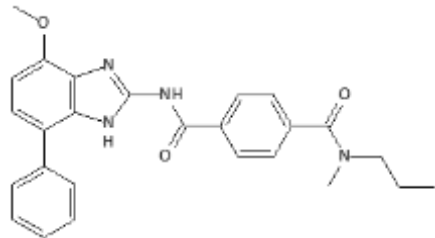
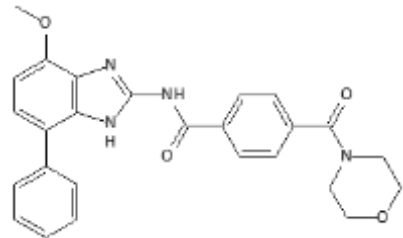
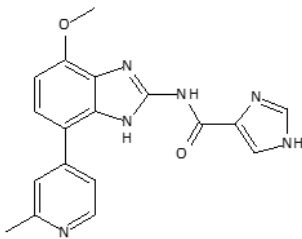
270		4-Hidroxi-N-(7-metoksi-4-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
271		4-Hidroxi-N-[4-(1H-indazol-4-il)-7-metoksi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
272		4-Hidroxi-N-[4-(1H-indol-6-il)-7-metoksi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
273		4-Hidroxi-N-[7-metoksi-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
274		4-Hidroxi-N-[7-metoksi-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida

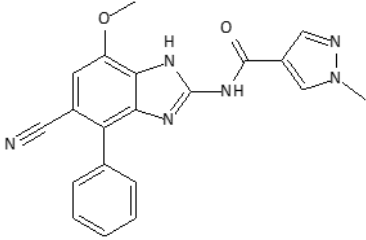
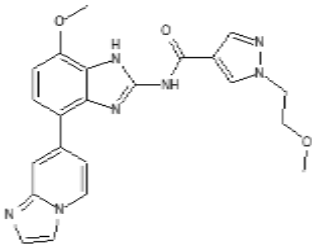
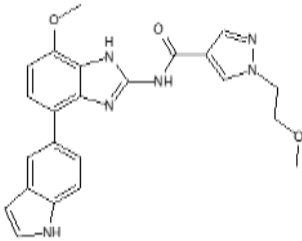
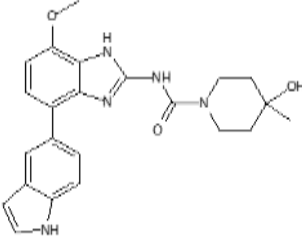
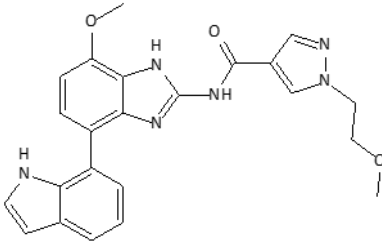
275		4-Hidroxi-N-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-7-metoksi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
276		(2Z)-2-Ciano-3-hidroxi-N-(7-metoksi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)but-2-enamida
277		N4-[5-Fluoro-7-metoksi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
278		N-(7-Metoksi-4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
279		N-[4-(1H-Indazol-4-il)-7-metoksi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida

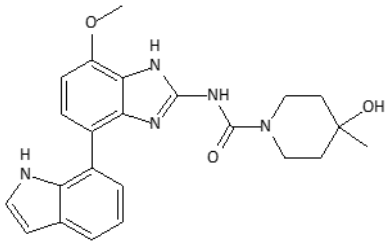
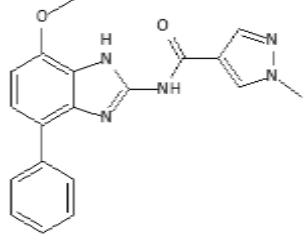
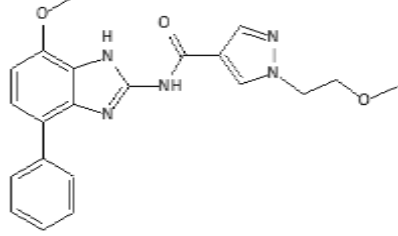
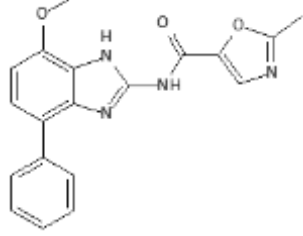
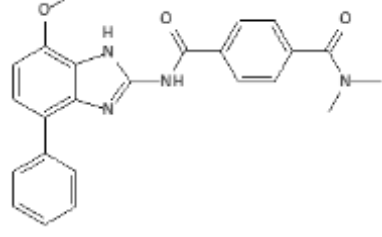
280		N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
281		N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
282		N-[7-Metoxi-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
283		N-[4-(2,3-Dihidro-1H-indol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
284		N2-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N5,N5-dimetilpiridin-2,5-dicarboxamida

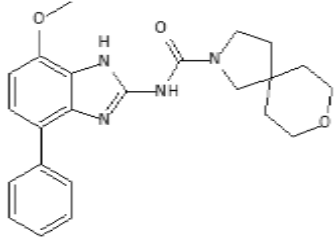
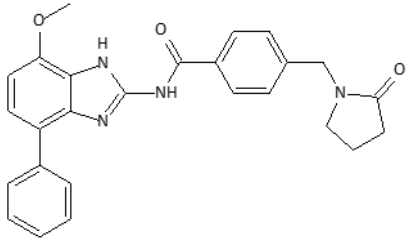
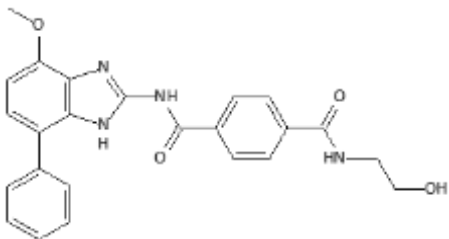
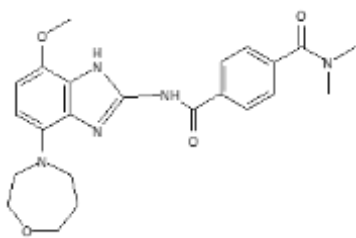
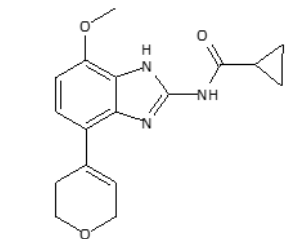
285		4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)benzamida
286		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida
287		4,4-Difluoro-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-1-carboxamida
288		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida
289		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida

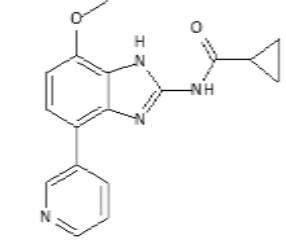
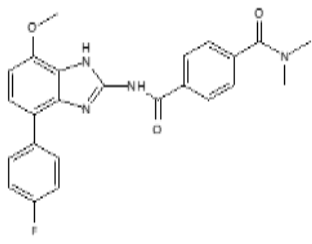
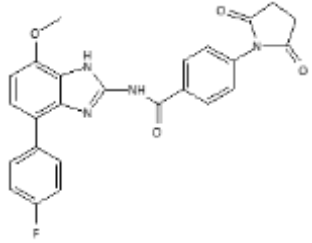
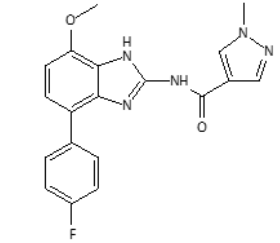
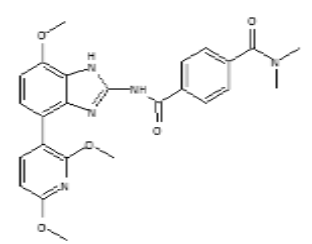
290		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-(piridin-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
291		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida
292		N-[4-(2,3-Dihidro-1H-indol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
293		N1-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N4-propilbenceno-1,4-dicarboxamida
294		N-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzamida

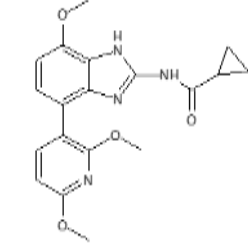
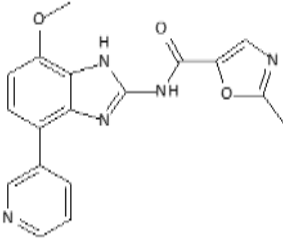
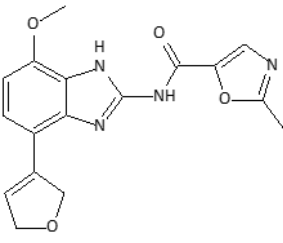
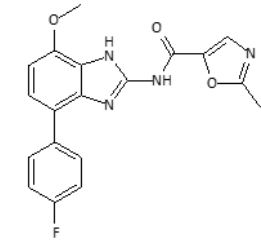
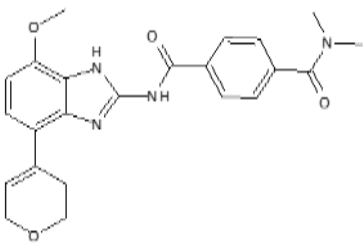
295		N4-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1-(2-metoxietil)-N1-metilbenceno-1,4-dicarboxamida
296		N1-[2-(Dimetilamino)etil]-N4-(4-metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1-metilbenceno-1,4-dicarboxamida
297		N4-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1-metil-N1-propilbenceno-1,4-dicarboxamida
298		N-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-(morfolin-4-carbonil)benzamida
299		N-[4-Metoxi-7-(2-metilpiridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida

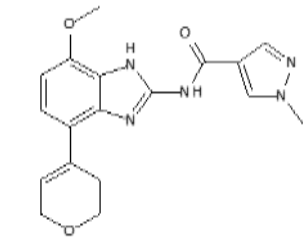
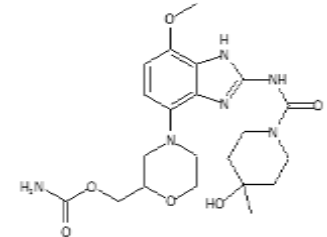
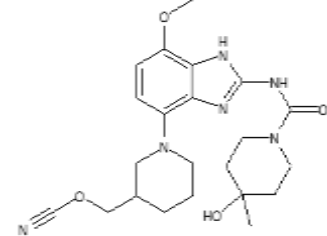
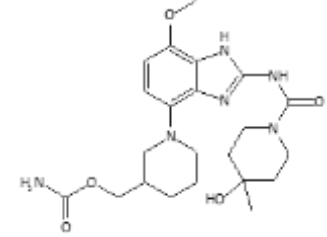
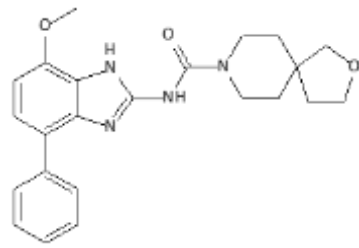
300		N-(5-Ciano-7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
301		N-(4-{Imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
302		N-[4-(1H-Indol-5-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
303		4-Hidroxi-N-[4-(1H-indol-5-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
304		N-[4-(1H-Indol-7-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida

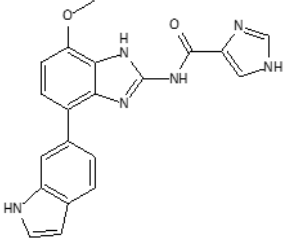
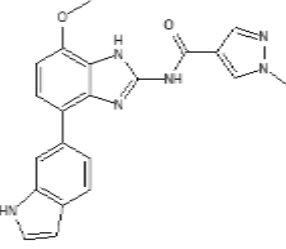
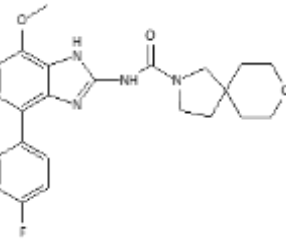
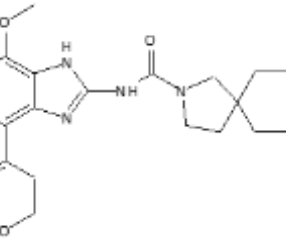
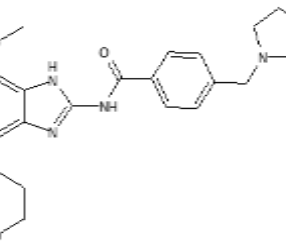
305		4-Hidroxi-N-[4-(1H-indol-7-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
306		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
307		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
308		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
309		N4-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1,N1-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida

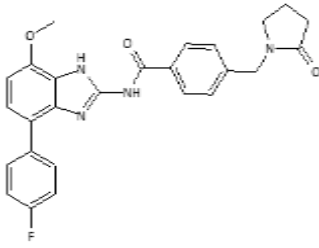
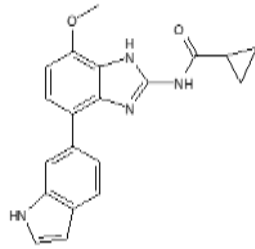
310		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
311		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
312		N1-(2-Hidroxietil)-N4-(4-metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)benzeno-1,4-dicarboxamida
313		N4-[7-Metoxi-4-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenzeno-1,4-dicarboxamida
314		N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

315		N-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
316		N4-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
317		4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-[4-(4-fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
318		N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
319		N4-[4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida

320		N-[4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
321		N-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
322		N-[4-(2,5-Dihidrofuran-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
323		N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
324		N4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida

325		N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
326		Carbamato de (4-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-il}morfolin-2-il)metilo
327		Cianato de (1-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-il}piperidin-3-il)metilo
328		Carbamato de (1-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-il}piperidin-3-il)metilo
329		N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxamida

330		N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
331		N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
332		N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
333		N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
334		N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamidamida

335		N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
336		N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-carboxamida

N.º	PM	[M+H] <sup>+</sup> 1
1	239,28	240
2	361,37	362
3	423,27	424
4	426,07	427
5	423,27	424
6	426,07	427
7	429,48	430
8	429,48	430
9	294,36	295
10	391,86	393
11	400,48	401
12	380,45	381
13	372,43	373
14	245,32	246
15	423,47	424
16	386,49	387
17	435,53	437
18	248,28	249
19	247,30	248
20	243,27	244
21	389,45	390
22	384,44	385
23	438,49	439
24	388,47	389
25	240,26	241
26	433,47	434

## ES 2 940 408 T3

27	244,26	245
28	364,45	365
29	437,50	438
30	447,50	448
31	370,41	371
32	438,41	439
33	396,45	397
34	420,42	421
35	398,46	399
36	402,43	403
37	384,44	385
38	424,50	426
39	368,44	369
40	370,41	371
41	460,54	462
42	434,46	435
43	382,42	383
44	425,45	426
45	412,45	413
46	356,38	357
47	423,47	424
48	404,47	405
49	391,43	392
50	438,45	439
51	423,47	424
52	396,45	397
53	426,52	428
54	446,51	448
55	447,50	448
56	426,52	428
57	458,52	460
58	368,40	369
59	285,31	286
60	423,47	424
61	342,40	343
62	452,52	454
63	370,38	371
64	381,43	382
65	483,45	484
66	541,50	543
67	410,48	411
68	410,48	411
69	396,45	397

## ES 2 940 408 T3

70	353,38	354
71	427,47	428
72	390,24	391
73	423,43	424
74	381,43	382
75	465,55	467
76	432,48	433
77	392,41	393
78	454,53	456
79	370,41	371
80	387,40	388
81	434,46	435
82	385,43	386
83	461,52	463
84	338,33	339
85	379,42	380
86	434,88	436
87	434,46	435
88	408,50	409
89	401,47	402
90	409,49	410
91	438,49	439
92	408,46	409
93	418,45	419
94	431,37	432
95	427,26	428
96	352,35	353
97	431,49	432
98	388,39	389
99	383,41	384
100	444,49	445
101	389,41	390
102	412,49	413
103	464,56	466
104	447,50	448
105	461,52	463
106	473,53	475
107	447,50	448
108	393,44	394
109	384,44	385
110	400,48	401
111	414,50	416
112	386,45	387

## ES 2 940 408 T3

113	410,48	411
114	410,48	411
115	396,45	397
116	396,45	397
117	388,47	389
118	465,55	467
119	477,56	479
120	423,45	424
121	382,42	383
122	451,52	453
123	401,46	402
124	398,42	399
125	415,49	416
126	397,44	398
127	418,50	419
128	426,52	428
129	407,47	408
130	416,48	417
131	394,47	395
132	412,45	413
133	422,48	423
134	398,46	399
135	433,47	434
136	356,38	357
137	402,49	403
138	448,52	450
139	437,50	438
140	398,46	399
141	398,46	399
142	388,47	389
143	388,47	389
144	398,44	399
145	553,66	555
146	377,40	378
147	384,44	385
148	384,44	385
149	400,48	401
150	400,48	401
151	440,54	442
152	446,51	448
153	477,56	479
154	477,56	479
155	386,45	387

## ES 2 940 408 T3

156	352,36	353
157	453,54	455
158	422,44	423
159	412,45	413
160	351,37	352
161	395,42	396
162	419,44	420
163	398,46	399
164	396,41	397
165	368,42	369
166	324,34	325
167	381,40	382
168	459,55	461
169	351,37	352
170	352,35	353
171	378,39	379
172	336,35	337
173	354,39	355
174	391,43	392
175	407,48	408
176	325,33	326
177	366,38	367
178	352,40	353
179	418,48	419
180	358,38	359
181	365,40	366
182	397,48	398
183	357,37	358
184	401,42	402
185	357,37	358
186	423,47	424
187	399,45	400
188	450,54	452
189	463,58	465
190	355,40	356
191	356,38	357
192	382,42	383
193	400,44	401
194	356,39	357
195	340,38	341
196	358,42	359
197	356,38	357
198	372,45	373

## ES 2 940 408 T3

199	391,43	392
200	357,37	358
201	422,50	424
202	362,40	363
203	369,42	370
204	401,51	403
205	391,43	392
206	342,36	343
207	395,46	396
208	405,48	406
209	387,46	388
210	357,37	358
211	400,44	401
212	356,38	357
213	336,35	337
214	423,47	424
215	352,35	353
216	401,51	403
217	398,44	399
218	398,44	399
219	354,39	355
220	418,48	419
221	358,38	359
222	411,46	412
223	369,43	370
224	355,40	356
225	399,45	400
226	340,38	341
227	372,45	373
228	387,46	388
229	420,42	421
230	472,54	474
231	447,50	448
232	353,42	354
233	355,44	356
234	356,38	357
235	459,55	461
236	454,52	456
237	461,52	463
238	442,52	444
239	365,37	366
240	432,45	433
241	440,50	442

## ES 2 940 408 T3

242	432,45	433
243	365,37	366
244	365,40	366
245	525,61	527
246	354,37	355
247	383,43	384
248	444,45	445
249	373,39	374
250	448,48	449
251	473,51	475
252	419,48	420
253	333,35	334
254	347,38	348
255	347,38	348
256	350,40	351
257	364,43	365
258	365,42	366
259	415,45	416
260	348,36	349
261	406,44	407
262	438,46	439
263	442,54	444
264	371,37	372
265	351,34	352
266	334,34	335
267	407,43	408
268	334,34	335
269	361,40	362
270	420,47	421
271	420,47	421
272	419,48	420
273	434,50	435
274	434,50	435
275	420,47	421
276	348,36	349
277	440,47	441
278	431,45	432
279	431,45	432
280	430,47	431
281	445,48	446
282	445,48	446
283	432,48	433
284	415,45	416

## ES 2 940 408 T3

285	440,46	441
286	383,41	384
287	386,40	387
288	384,40	385
289	384,40	385
290	410,44	411
291	387,44	388
292	421,50	422
293	428,49	429
294	469,54	471
295	458,52	460
296	471,56	473
297	442,52	444
298	456,50	457
299	348,36	349
300	372,39	373
301	431,45	432
302	430,47	431
303	419,48	420
304	430,47	431
305	419,48	420
306	347,38	348
307	391,43	392
308	348,36	349
309	414,46	415
310	406,48	407
311	440,50	442
312	430,46	431
313	437,50	438
314	313,36	314
315	308,34	309
316	432,45	433
317	458,45	459
318	365,37	366
319	475,50	477
320	368,39	369
321	349,35	350
322	340,34	341
323	366,35	367
324	420,47	421
325	353,38	354
326	462,50	464
327	442,52	444

## ES 2 940 408 T3

328	460,53	462
329	406,48	407
330	372,39	373
331	386,41	387
332	424,47	425
333	412,49	413
334	446,50	448
335	458,49	459
336	346,39	347

**Tabla 3 – Perfiles de RMN de los compuestos de la presente invención**

Los números incluidos en la tabla se corresponden con la numeración de los compuestos descritos en la tabla 2

N.º	RMN
1	RMN disponible, pero sin lista de picos
2	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,22 - 8,17 (m, 2H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).
3	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,57 - 12,34 (m, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,64 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).
4	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,57 - 12,34 (m, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,22 - 8,20 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,87 - 7,64 (m, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).
5	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,04 - 9,03 (m, 1H), 8,34 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 3H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).
6	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,04 - 9,03 (m, 1H), 8,34 (dd, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 3H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).
7	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,54 - 7,52 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,76 - 3,72 (m, 4H), 3,59 - 3,55 (m, 4H).
8	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,72 - 3,68 (m, 4H), 3,66 - 3,62 (m, 4H).
9	RMN disponible, pero sin lista de picos
10	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,82 - 11,31 (m, 1H), 8,14 - 8,11 (m, 2H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).
11	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,91 - 8,82 (m, 2H), 8,16 - 8,12 (m, 2H), 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,19 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
13	#NV
14	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,72 (s, 1H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,93 - 2,71 (m, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 5H), 1,54 - 1,18 (m, 5H).
15	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,33 - 9,31 (m, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,85 - 7,83 (m, 2H), 7,75 - 7,73 (m, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).

ES 2 940 408 T3

16	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 1,86 - 1,70 (m, 5H), 1,56 - 1,20 (m, 9H), 1,16 (s, 3H).
17	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77 - 3,73 (m, 4H), 3,60 - 3,55 (m, 4H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 1,91 - 1,70 (m, 5H), 1,56 - 1,22 (m, 5H).
18	RMN disponible, pero sin lista de picos
19	RMN disponible, pero sin lista de picos
20	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,76 - 12,40 (m, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,83 - 7,80 (m, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
21	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7,10 - 7,04 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 - 3,81 (m, 6H), 3,37 - 3,21 (m, 6H), 1,57 - 1,42 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
22	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,39 - 3,29 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).
23	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,79 - 3,73 (m, 4H), 3,67 - 3,62 (m, 4H), 3,61 - 3,46 (m, 4H).
24	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 5H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,53 - 3,28 (m, 5H), 1,77 - 1,69 (m, 4H), 1,57 - 1,43 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).
25	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,03 (s, 1H), 7,77 - 7,73 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 3,97 (s, 3H).
26	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,73 - 7,71 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,33 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,79 - 3,74 (m, 4H), 3,71 - 3,66 (m, 4H).
27	RMN disponible, pero sin lista de picos
28	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 3H), 1,12 - 1,00 (m, 2H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
29	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,34 - 11,32 (m, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,75 - 3,64 (m, 8H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 4H).
30	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,29 - 8,26 (m, 1H), 8,11 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,79 - 3,73 (m, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).
31	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,61 - 10,67 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,73 - 3,19 (m, 4H), 2,00 - 1,80 (m, 2H), 1,34 (s, 3H).
32	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 4H).
33	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,66 - 3,49 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 4H).
34	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,75 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,23 - 3,12 (m, 2H), 1,61 - 1,56 (m, 4H).
35	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,96 - 10,14 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 2H), 0,93 (s, 3H).
36	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,94 - 7,92 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 47,8 Hz, 2H), 4,07 - 4,00 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,33 - 3,22 (m, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 4H).
37	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 5H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,48 - 1,41 (m, 2H).

ES 2 940 408 T3

38	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,48 – 10,34 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,94 – 7,92 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,60 – 3,55 (m, 8H), 1,57 – 1,51 (m, 4H), 1,50 – 1,45 (m, 4H).
39	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,24 – 4,16 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,93 – 2,83 (m, 2H), 1,71 – 1,56 (m, 3H), 1,14 – 1,02 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
40	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 14,03 – 10,78 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,95 – 7,93 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,93 – 3,87 (m, 5H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 2H), 1,45 – 1,36 (m, 2H).
41	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,52 – 9,93 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 – 3,93 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,27 – 3,17 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,53 – 1,41 (m, 4H).
42	RMN disponible, pero sin lista de picos
43	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,44 – 10,20 (m, 1H), 8,26 – 8,23 (m, 1H), 7,97 – 7,93 (m, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 6,96 – 6,91 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,43 – 3,36 (m, 2H), 2,27 – 1,78 (m, 2H).
44	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,26 – 11,37 (m, 1H), 11,36 – 9,74 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,84 – 3,80 (m, 2H), 3,48 – 3,41 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 1,86 – 1,81 (m, 2H), 1,81 – 1,74 (m, 2H).
45	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 – 3,93 (m, 3H), 3,93 – 3,92 (m, 4H), 3,90 – 3,89 (m, 3H), 3,64 – 3,60 (m, 4H), 1,69 – 1,65 (m, 4H).
46	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,67 – 3,62 (m, 4H), 3,60 – 3,55 (m, 4H).
47	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,23 – 10,69 (m, 1H), 8,25 – 8,23 (m, 1H), 7,94 – 7,93 (m, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,72 – 3,64 (m, 2H), 3,55 – 3,46 (m, 2H), 3,10 (s, 2H), 2,15 – 2,13 (m, 2H), 1,63 – 1,58 (m, 4H).
48	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,91 – 10,81 (m, 1H), 8,33 – 8,31 (m, 1H), 8,24 – 8,20 (m, 2H), 8,05 – 8,04 (m, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,40 – 4,37 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,75 – 2,71 (m, 6H).
49	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,17 – 11,61 (m, 1H), 8,36 – 8,32 (m, 1H), 8,13 – 8,10 (m, 2H), 8,07 – 8,03 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,40 – 3,34 (m, 3H).
50	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,11 – 10,86 (m, 1H), 10,78 – 10,75 (m, 1H), 8,66 – 8,63 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 1,90 – 1,81 (m, 2H), 1,70 – 1,62 (m, 2H).
51	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,32 – 10,92 (m, 1H), 8,25 – 8,23 (m, 1H), 8,16 – 8,13 (m, 1H), 7,94 – 7,93 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,74 – 3,66 (m, 2H), 3,65 – 3,57 (m, 2H), 2,26 – 2,21 (m, 2H), 1,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,69 – 1,59 (m, 4H).
52	RMN disponible, pero sin lista de picos
53	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,49 – 10,13 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 4,08 – 4,03 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,30 (td, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 3,11 – 3,03 (m, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 1,87 – 1,82 (m, 1H), 1,72 – 1,66 (m, 1H), 1,48 – 1,21 (m, 6H), 1,12 – 1,05 (m, 1H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
54	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 3H), 7,02 – 6,98 (m, 2H), 6,96 – 6,91 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,47 – 3,38 (m, 4H), 2,04 – 1,96 (m, 2H), 1,69 – 1,59 (m, 2H).
55	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,42 – 10,52 (m, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 – 8,81 (m, 1H), 8,70 – 8,68 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,09 – 5,67 (m, 1H), 4,27 – 4,23 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,40 – 3,30 (m, 2H), 2,11 – 2,06 (m, 2H), 1,77 – 1,74 (m, 2H).

ES 2 940 408 T3

56	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,51 – 11,54 (m, 1H), 11,52 – 10,37 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,10 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,27 (td, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 3,14 – 3,06 (m, 1H), 2,77 – 2,68 (m, 1H), 1,87 – 1,82 (m, 1H), 1,79 – 1,71 (m, 1H), 1,52 – 1,47 (m, 1H), 1,41 – 1,34 (m, 2H), 1,02 – 0,97 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
57	RMN disponible, pero sin lista de picos
58	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,18 - 10,47 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,90 - 3,85 (m, 4H), 2,49 - 2,45 (m, 4H).
59	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,82 - 11,70 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
60	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,74 - 9,93 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,14 - 3,08 (m, 2H), 2,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 2H), 1,44 - 1,40 (m, 2H).
61	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,86 – 10,17 (m, 1H), 8,26 – 8,25 (m, 1H), 7,95 – 7,94 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,50 – 3,42 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 6H).
62	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,04 - 11,88 (m, 1H), 8,32 - 8,27 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,29 - 4,02 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 - 3,65 (m, 2H), 3,59 - 3,31 (m, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,42 - 2,21 (m, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 1H).
63	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,22 - 8,16 (m, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 7H), 3,70 - 3,50 (m, 4H).
64	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,12 - 12,02 (m, 1H), 8,28 - 8,26 (m, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,75 - 3,55 (m, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,77 - 1,54 (m, 3H), 1,43 - 1,35 (m, 1H), 1,19 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 1,07 (dd, J = 7,8, 4,2 Hz, 1H).
65	RMN disponible, pero sin lista de picos
66	RMN disponible, pero sin lista de picos
67	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,10 - 9,59 (m, 2H), 8,24 - 8,22 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,69 - 3,16 (m, 8H), 1,92 - 1,49 (m, 6H).
68	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,04 - 9,94 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,69 - 3,33 (m, 8H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 4H).
69	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,25 - 8,22 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,72 - 3,35 (m, 6H), 2,04 - 1,84 (m, 4H).
70	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,98 - 11,84 (m, 1H), 8,27 - 8,25 (m, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 2H), 2,23 - 2,20 (m, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 1H).
71	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 15,05 - 14,13 (m, 1H), 12,69 - 11,24 (m, 1H), 9,35 - 9,33 (m, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 2H), 8,06 - 8,03 (m, 1H), 7,84 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,56 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).
72	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,43 - 11,91 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 2,54 - 2,50 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 2H).
73	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,11 - 11,00 (m, 1H), 8,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,76 - 3,72 (m, 2H), 3,33 (s, 3H).
74	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,62 - 10,51 (m, 1H), 8,95 - 8,91 (m, 2H), 8,86 - 8,83 (m, 2H), 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 - 3,82 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
75	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,22 - 10,61 (m, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 3H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 5H), 3,89 - 3,83 (m, 4H), 3,23 (d, J = 11,3 Hz, 6H), 2,72 (s, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 4H).

ES 2 940 408 T3

76	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 15,23 - 14,03 (m, 1H), 12,89 - 11,51 (m, 1H), 9,37 - 9,35 (m, 1H), 8,19 - 8,14 (m, 2H), 7,84 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 7H), 3,55 - 3,40 (m, 4H).
77	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,52 - 8,49 (m, 1H), 8,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 7H), 3,56 - 3,41 (m, 4H).
78	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,37 - 10,91 (m, 1H), 10,91 - 9,79 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
79	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,37 - 10,91 (m, 1H), 10,91 - 9,79 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,43 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 3,98 - 3,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,01 - 1,94 (m, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
80	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,55 - 11,83 (m, 1H), 8,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,16 - 8,15 (m, 1H), 8,12 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,14 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).
81	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,73 - 11,31 (m, 1H), 8,85 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,32 - 8,30 (m, 1H), 7,99 - 7,98 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,81 - 3,78 (m, 4H), 3,76 - 3,73 (m, 4H).
82	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,19 - 10,06 (m, 1H), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,07 - 8,06 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 1,55 - 1,42 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
83	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,83 - 10,18 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 2H), 7,30 - 7,17 (m, 5H), 4,04 (s, 3H), 3,99 - 3,92 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,53 - 1,39 (m, 4H).
84	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
85	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,10 - 11,31 (m, 1H), 10,51 - 10,44 (m, 1H), 8,97 - 8,92 (m, 2H), 8,86 - 8,84 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,75 - 3,74 (m, 2H), 3,66 - 3,40 (m, 6H), 1,96 - 1,79 (m, 2H).
86	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,94 - 11,85 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,17 - 6,83 (m, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 4,63 - 4,58 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,95 - 3,88 (m, 9H), 3,82 - 3,76 (m, 4H).
87	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,87 - 11,27 (m, 1H), 8,31 - 8,30 (m, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,98 (m, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,81 - 3,75 (m, 8H).
88	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,58 - 10,48 (m, 1H), 8,23 - 8,20 (m, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,51 (td, J = 11,3, 2,8 Hz, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 1H), 2,74 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 1,86 - 1,74 (m, 4H).
89	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,34 - 12,13 (m, 1H), 10,97 - 10,88 (m, 1H), 8,98 - 8,94 (m, 2H), 8,91 - 8,87 (m, 2H), 8,22 - 8,18 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,77 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,73 (d, J = 4,4 Hz, 6H).
90	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,58 - 11,92 (m, 1H), 10,99 - 10,86 (m, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 2H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,99 - 3,95 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,62 - 3,46 (m, 4H), 2,72 (d, J = 4,8 Hz, 6H).
91	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,15 - 11,08 (m, 1H), 8,07 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (dt, J = 10,9, 3,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,82 - 3,75 (m, 8H), 3,56 - 3,50 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 4H).
92	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,24 - 8,22 (m, 1H), 7,93 - 7,92 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,36 - 3,19 (m, 2H), 2,83 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 4H).

## ES 2 940 408 T3

93	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,32 (s, 1H), 8,22 – 8,17 (m, 2H), 8,04 – 8,02 (m, 1H), 8,50 – 7,02 (m, 2H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,06 – 2,89 (m, 6H).
94	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,28 – 10,50 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 – 8,23 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
95	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,69 - 12,13 (m, 1H), 8,62 - 8,58 (m, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 1H), 8,25 - 8,23 (m, 1H), 8,01 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
96	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,90 (s, 1H), 8,30 - 8,28 (m, 1H), 7,99 - 7,98 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
97	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 15,08 – 14,12 (m, 1H), 12,94 – 11,51 (m, 1H), 9,33 – 9,31 (m, 1H), 8,19 – 8,15 (m, 2H), 7,83 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,00 – 3,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,50 (td, J = 11,4, 2,7 Hz, 2H), 3,35 – 3,28 (m, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 4H).
98	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,23 – 11,42 (m, 1H), 11,03 – 10,94 (m, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
99	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6/TFA) ppm = 8,21 – 8,15 (m, 2H), 7,42 – 7,39 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 – 6,93 (m, 1H), 4,08 – 4,03 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,78 – 3,71 (m, 4H).
100	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,66 - 11,05 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,29 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 2H).
101	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,40 - 11,15 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,06 - 8,05 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,28 (t, J = 8,7 Hz, 2H).
102	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,54 – 3,45 (m, 2H), 3,34 – 3,17 (m, 3H), 2,82 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,33 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,81 – 1,52 (m, 8H).
103	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7,30 – 7,17 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 3,33 – 3,16 (m, 3H), 2,72 (s, 2H), 1,80 – 1,68 (m, 4H), 1,53 – 1,41 (m, 4H).
104	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,00 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,82 - 6,78 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 - 3,88 (m, 3H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).
105	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,62 - 11,71 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 4H), 1,18 (s, 3H).
106	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,30 (s, 1H), 8,13 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 – 3,94 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 – 3,82 (m, 2H), 3,77 – 3,69 (m, 2H), 3,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,66 – 3,62 (m, 2H), 3,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,14 – 2,09 (m, 2H), 2,04 – 1,92 (m, 2H).
107	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,00 (s, 1H), 11,87 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,82 - 6,78 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,92 - 3,88 (m, 3H), 3,62 - 3,54 (m, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,00 - 1,90 (m, 2H), 1,38 (s, 3H).
108	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,30 – 11,36 (m, 1H), 8,04 – 8,02 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,51 (td, J = 11,4, 2,8 Hz, 2H), 3,36 – 3,29 (m, 1H), 3,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 4H).
109	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,77 – 10,36 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70 – 3,40 (m, 3H), 3,39 – 3,18 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,58 – 2,49 (m, 1H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,76 – 1,63 (m, 1H).

ES 2 940 408 T3

110	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,25 – 9,80 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,59 – 3,38 (m, 6H), 3,33 – 3,25 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 4H), 1,81 – 1,70 (m, 4H).
111	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,21 – 9,86 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,68 – 3,60 (m, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 6H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 1,92 – 1,69 (m, 6H), 1,56 – 1,48 (m, 4H).
112	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 4H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 4H).
113	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,72 - 10,62 (m, 1H), 10,49 - 10,05 (m, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,81 - 3,46 (m, 5H), 3,43 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 1,89 - 1,50 (m, 6H).
114	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,72 - 10,62 (m, 1H), 10,49 - 10,05 (m, 1H), 8,29 - 8,25 (m, 1H), 8,00 - 7,96 (m, 1H), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,81 - 3,46 (m, 5H), 3,43 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 1,89 - 1,50 (m, 6H).
115	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,90 - 10,97 (m, 1H), 10,25 - 10,06 (m, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 4H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 4H).
116	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,90 - 10,97 (m, 1H), 10,25 - 10,06 (m, 1H), 8,30 - 8,24 (m, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 4H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 1,98 - 1,82 (m, 4H).
117	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 3,66 – 3,41 (m, 4H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,34 – 3,29 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,28 – 3,16 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 1H), 1,81 – 1,60 (m, 6H).
118	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,05 - 11,77 (m, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 4,00 - 3,95 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 4H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 1,82 - 1,73 (m, 4H), 1,64 - 1,55 (m, 4H), 1,18 (s, 3H).
119	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 14,36 - 11,93 (m, 2H), 8,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (dt, J = 11,0, 3,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87 - 3,81 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 3H), 3,65 - 3,61 (m, 2H), 3,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 4H).
120	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,66 - 11,54 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 2H), 7,10 - 7,07 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).
121	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,04 - 10,74 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (dd, J = 8,8, 6,7 Hz, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 8,9, 3,4 Hz, 2H), 3,49 - 3,43 (m, 2H), 3,04 - 2,97 (m, 2H).
122	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 14,22 – 12,03 (m, 2H), 8,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 – 3,70 (m, 2H), 3,61 – 3,48 (m, 4H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,80 – 1,71 (m, 4H), 1,42 (s, 3H).
123	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,31 – 10,27 (m, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 – 3,84 (m, 4H), 3,83 – 3,76 (m, 2H), 3,64 – 3,37 (m, 6H), 3,35 – 3,19 (m, 4H), 2,04 – 1,83 (m, 4H).
124	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,13 – 3,04 (m, 2H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 2H), 1,60 – 1,48 (m, 2H).
125	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 10,61 – 10,17 (m, 1H), 6,78 – 6,65 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 – 3,80 (m, 4H), 3,68 – 3,60 (m, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 2H), 3,49 – 3,28 (m, 4H), 3,28 – 3,18 (m, 4H), 1,91 – 1,74 (m, 2H), 1,54 – 1,49 (m, 4H).
126	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,23 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,06 – 2,96 (m, 2H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 2H), 1,59 – 1,48 (m, 2H).

ES 2 940 408 T3

127	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,20 – 11,42 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,04 – 7,99 (m, 3H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,81 – 6,76 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,45 (c, J = 7,0 Hz, 4H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 6H).
128	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 – 3,81 (m, 2H), 3,37 – 3,27 (m, 2H), 2,17 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,56 – 1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
129	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 15,75 – 15,03 (m, 1H), 12,09 – 11,45 (m, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,98 – 8,92 (m, 2H), 8,86 – 8,84 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,71 – 3,25 (m, 8H), 1,91 – 1,75 (m, 2H), 1,56 – 1,49 (m, 4H).
130	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,90 – 11,39 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 2H), 3,99 – 3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,52 – 3,47 (m, 2H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,20 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,97 – 1,90 (m, 1H), 1,77 – 1,69 (m, 6H), 1,20 – 1,12 (m, 2H).
131	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,55 – 11,72 (m, 1H), 11,55 – 10,37 (m, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 2H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,81 – 3,76 (m, 2H), 3,32 – 3,24 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,51 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,41 (m, 2H), 1,14 (s, 3H).
132	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 13,31 – 10,06 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,24 – 4,16 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,99 – 2,89 (m, 2H), 2,19 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,98 – 1,90 (m, 1H), 1,77 – 1,72 (m, 2H), 1,21 – 1,13 (m, 2H).
133	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,19 – 8,14 (m, 2H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,55 – 3,47 (m, 2H), 3,36 – 3,26 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,88 – 1,73 (m, 4H).
134	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 10,6, 7,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,27 - 3,24 (m, 1H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,70 - 1,63 (m, 2H).
135	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,90 - 11,57 (m, 1H), 8,45 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,80 - 3,77 (m, 4H), 3,46 - 3,44 (m, 4H).
136	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,80 - 11,70 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,65 - 6,59 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,84 - 3,80 (m, 4H), 3,34 - 3,25 (m, 4H).
137	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,73 – 3,43 (m, 5H), 3,39 – 3,27 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,18 – 2,97 (m, 1H), 2,30 – 1,99 (m, 2H), 1,83 – 1,69 (m, 4H), 1,67 – 1,51 (m, 3H).
138	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) ppm = 12,28 - 11,76 (m, 1H), 8,11 - 8,09 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,00 - 3,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,53 - 3,48 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 1H), 3,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,99 - 1,94 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 4H).
139	RMN disponible, pero sin lista de picos
144	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6, 90 °C) d 11,36 - 9,96 (m, 2H), 7,90 - 7,79 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
151	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,47 - 11,27 (m, 1H), 10,35 - 10,02 (m, 1H), 8,40 - 8,24 (m, 1H), 8,13 - 7,96 (m, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 - 3,82 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 1,75 - 1,69 (m, 2H), 1,59 - 1,41 (m, 5H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
152	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,46 – 11,36 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 – 8,21 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,85 – 7,82 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97 – 3,93 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85 – 3,79 (m, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 3,17 – 3,10 (m, 2H).
155	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 11,68 - 11,12 (m, 1H), 10,71 - 10,03 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 - 5,74 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,25 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,87 - 3,81 (m, 4H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).
156	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 8,89 (s, 1H), 8,32 – 8,30 (m, 1H), 8,02 – 8,01 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

## ES 2 940 408 T3

157	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8,35 - 8,32 (m, 1H), 8,00 - 7,97 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,89 - 3,81 (m, 4H), 3,09 - 3,02 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,02 - 1,95 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
158	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,98 - 11,04 (m, 1H), 8,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,33 - 8,31 (m, 1H), 8,24 - 8,20 (m, 1H), 8,01 - 8,00 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,33 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,75 - 3,72 (m, 2H), 3,34 (s, 3H).
159	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,58 - 10,47 (m, 1H), 8,24 - 8,23 (m, 1H), 7,94 - 7,93 (m, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,27 (dd, J = 15,6, 6,5 Hz, 1H), 2,16 (dd, J = 15,7, 7,2 Hz, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H).
160	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,69 - 11,26 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).
161	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,78 - 11,67 (m, 1H), 8,53 - 8,52 (m, 1H), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,22 - 8,21 (m, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H).
162	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,24 - 9,22 (m, 1H), 8,53 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,05 - 8,01 (m, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).
163	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 10,77 - 9,85 (m, 1H), 7,87 - 7,86 (m, 1H), 7,56 - 7,55 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,10 - 3,80 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,38 - 3,13 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,48 - 1,33 (m, 4H), 1,13 (s, 3H).
164	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,27 - 11,35 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 1H), 8,04 - 8,02 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,80 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,28 (s, 3H).
165	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).
166	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,00 - 11,55 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 2H).
168	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6, 90 °C) d 8,26 - 8,24 (m, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 2H), 8,00 - 7,99 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 - 4,02 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,42 - 3,31 (m, 4H), 3,14 - 3,02 (m, 4H), 2,78 (s, 3H).
184	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,79 - 10,98 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,94 - 3,91 (m, 4H), 3,80 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,48 - 3,42 (m, 4H), 3,27 (s, 3H).
210	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,37 - 11,35 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,00 - 3,96 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,55 - 3,49 (m, 4H).
211	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,54 - 11,12 (m, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,68 - 4,65 (m, 2H), 4,00 - 3,96 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,81 - 3,78 (m, 2H), 3,50 (td, J = 11,4, 2,8 Hz, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,85 - 1,73 (m, 4H).
212	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 13,05 - 10,88 (m, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,51 (td, J = 11,2, 3,1 Hz, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 4H).
213	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 14,13 - 10,81 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,66 - 1,60 (m, 4H).
214	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 9,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 4H).
215	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 8,30 (s, 1H), 8,05 - 8,02 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

ES 2 940 408 T3

216	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 - 3,84 (m, 2H), 3,84 - 3,81 (m, 2H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 4H), 1,78 - 1,72 (m, 4H), 1,55 - 1,42 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
217	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 - 3,80 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
218	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,73 - 10,00 (m, 1H), 7,57 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).
219	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,34 (s, 1H), 8,82 - 8,75 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
220	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,30 - 10,03 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,86 - 3,81 (m, 1H), 3,70 - 3,65 (m, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,40 - 2,32 (m, 2H).
221	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 8,25 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,49 - 5,30 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,85 - 3,68 (m, 4H), 2,29 - 2,02 (m, 2H).
222	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6, 90 Å°C) d 11,21 - 9,99 (m, 1H), 8,37 - 8,29 (m, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,75 - 5,67 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 1,50 - 1,43 (m, 4H), 1,17 (s, 3H).
223	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,51 - 10,37 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,75 - 3,45 (m, 4H), 3,31 - 3,17 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,86 - 1,75 (m, 1H).
224	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,17 - 11,45 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,54 - 3,46 (m, 2H), 3,36 - 3,25 (m, 1H), 1,88 - 1,72 (m, 4H).
225	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,14 - 11,62 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,00 - 3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,73 - 3,70 (m, 2H), 3,50 (td, J = 11,4, 2,6 Hz, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 4H).
226	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 13,40 - 11,58 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,98 - 3,93 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 4H), 1,59 - 1,55 (m, 4H).
227	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,52 - 8,41 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,81 - 1,71 (m, 4H).
228	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, Metanol-d4) delta 7,98 - 7,96 (m, 1H), 7,81 - 7,80 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,65 (td, J = 11,6, 2,5 Hz, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 1,92 - 1,79 (m, 4H).
229	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,45 - 9,57 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,86 (t, J = 59,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,87 - 3,82 (m, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 1,52 - 1,43 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
230	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,66 - 9,66 (m, 2H), 8,34 - 8,28 (m, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,28 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,89 - 3,83 (m, 2H), 3,82 - 3,79 (m, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,33 - 3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
231	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,77 - 10,96 (m, 1H), 10,87 - 10,05 (m, 1H), 9,45 - 9,32 (m, 1H), 8,52 - 8,49 (m, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 - 3,83 (m, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
232	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 8,49 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 1,60 - 1,54 (m, 2H), 1,24 - 1,14 (m, 2H), 0,77 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,75 - 0,73 (m, 4H).
233	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,19 - 11,46 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 4H), 1,25 - 1,03 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,73 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

## ES 2 940 408 T3

234	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,76 - 11,68 (m, 1H), 8,00 - 7,76 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 - 3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,83 - 1,68 (m, 4H).
235	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6, 90 °C) d 8,26 - 8,24 (m, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 2H), 8,00 - 7,99 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,05 - 4,02 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,42 - 3,31 (m, 4H), 3,14 - 3,02 (m, 4H), 2,78 (s, 3H).
236	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,89 - 11,21 (m, 1H), 10,85 - 10,21 (m, 1H), 7,61 - 7,10 (m, 4H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,71 - 3,66 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 1,50 - 1,39 (m, 4H), 1,16 - 1,10 (m, 3H).
238	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,65 - 11,00 (m, 1H), 10,90 - 9,85 (m, 1H), 8,40 - 8,19 (m, 1H), 8,10 - 7,91 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 1,52 - 1,41 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (s, 6H).
239	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,96 - 11,80 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
240	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 12,74 - 11,46 (m, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).
241	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,54 - 11,26 (m, 1H), 10,37 - 10,07 (m, 1H), 8,48 - 8,30 (m, 1H), 8,20 - 7,99 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,95 (dd, J = 9,3, 3,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 - 3,81 (m, 3H), 2,47 - 2,25 (m, 4H), 1,52 - 1,41 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
242	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,15 - 8,12 (m, 2H), 7,63 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).
243	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,12 - 11,68 (m, 1H), 10,60 - 10,33 (m, 1H), 8,48 - 8,46 (m, 1H), 8,17 - 8,16 (m, 1H), 7,62 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (s, 3H).
246	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,07 - 11,65 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 2H).
247	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,70 - 8,64 (m, 1H), 8,20 - 8,18 (m, 1H), 7,91 - 7,90 (m, 1H), 7,78 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H).
248	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) delta 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 2H), 8,06 - 8,04 (m, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 2,83 (s, 4H).
250	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) delta 8,23 - 8,20 (m, 2H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 - 3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,54 - 3,48 (m, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 1H), 2,82 (s, 4H), 1,85 - 1,75 (m, 4H).
252	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) delta 11,04 - 10,82 (m, 1H), 9,32 - 9,20 (m, 2H), 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83 - 3,77 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 3,04 - 2,89 (m, 6H), 2,87 - 2,81 (m, 2H).
253	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,83 - 12,68 (m, 1H), 11,76 - 11,57 (m, 1H), 10,99 - 10,69 (m, 1H), 8,11 - 7,94 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,70 - 7,14 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).
254	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,07 - 11,85 (m, 1H), 11,73 - 11,42 (m, 1H), 8,14 - 7,94 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,73 - 7,13 (m, 5H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
255	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,75 - 12,40 (m, 1H), 11,86 - 11,56 (m, 1H), 10,96 - 10,35 (m, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,67 - 7,14 (m, 5H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,38 - 2,31 (m, 3H).
256	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,68 - 11,66 (m, 2H), 9,35 - 9,25 (m, 1H), 8,97 - 8,48 (m, 1H), 8,08 - 7,60 (m, 2H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

## ES 2 940 408 T3

257	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,47 – 11,62 (m, 2H), 8,72 – 8,28 (m, 1H), 8,07 – 7,59 (m, 2H), 7,56 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,24 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,71 (s, 3H).
258	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,02 – 11,78 (m, 1H), 11,60 – 11,37 (m, 1H), 8,22 – 7,79 (m, 4H), 7,67 – 7,14 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).
259	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) delta 12,36 - 12,11 (m, 1H), 9,67 - 9,59 (m, 1H), 9,23 - 9,16 (m, 1H), 8,85 - 8,79 (m, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).
260	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,98 – 11,87 (m, 1H), 9,62 – 9,58 (m, 1H), 9,20 – 9,15 (m, 1H), 8,81 – 8,79 (m, 1H), 8,51 – 8,50 (m, 1H), 8,21 – 8,20 (m, 1H), 8,14 – 8,09 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).
261	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,55 – 11,32 (m, 1H), 8,19 – 8,15 (m, 2H), 7,60 – 7,55 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 – 5,01 (m, 2H), 4,83 – 4,78 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).
262	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 8,17 – 8,12 (m, 2H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 6,77 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 6,07 – 6,04 (m, 1H), 4,26 (c, J = 2,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,04 – 2,98 (m, 3H), 2,94 – 2,88 (m, 3H), 2,52 – 2,47 (m, 2H).
263	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 7,63 – 7,60 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 – 7,19 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00 – 3,95 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,55 – 3,32 (m, 3H), 3,27 (s, 6H), 1,83 – 1,73 (m, 4H).
264	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 11,97 – 11,71 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 – 8,16 (m, 1H), 6,71 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,07 – 6,04 (m, 1H), 4,25 (c, J = 2,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,54 – 2,48 (m, 2H).
265	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 13,10 – 12,37 (m, 1H), 11,96 – 11,53 (m, 1H), 11,26 – 10,59 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,06 – 7,95 (m, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,57 – 7,36 (m, 2H), 7,28 – 7,07 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).
266	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,53 – 11,19 (m, 1H), 8,91 – 8,85 (m, 2H), 8,86 – 8,83 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,18 – 8,17 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).
267	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 13,30 – 12,36 (m, 1H), 11,81 – 11,52 (m, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 – 7,51 (m, 1H), 7,48 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,12 (m, 1H), 7,01 – 6,80 (m, 2H), 4,21 – 4,14 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,73 – 3,68 (m, 2H), 3,36 – 3,30 (m, 3H).
268	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 9,42 (s, 1H), 8,85 – 8,81 (m, 1H), 8,71 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 – 8,18 (m, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H).
269	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) delta 11,76 - 11,46 (m, 2H), 8,58 - 8,49 (m, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 1H), 7,69 - 7,12 (m, 5H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,43 - 2,37 (m, 3H).
270	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) delta 11,89 - 11,76 (m, 1H), 11,67 - 11,38 (m, 1H), 10,61 - 10,31 (m, 1H), 8,35 - 8,20 (m, 1H), 7,67 - 7,37 (m, 2H), 7,34 - 7,12 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 - 6,34 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,89 - 3,74 (m, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 2H), 1,51 - 1,34 (m, 4H), 1,13 (s, 3H).
271	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 13,36 – 13,11 (m, 1H), 12,52 – 9,90 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,82 – 3,75 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 1,50 – 1,39 (m, 4H), 1,13 (s, 3H).
272	
273	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) delta 13,53 - 9,83 (m, 2H), 8,16 - 8,08 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 1,51 - 1,41 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
274	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 12,90 – 12,52 (m, 1H), 11,27 – 10,02 (m, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,84 – 3,78 (m, 2H), 3,33 – 3,24 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,52 – 1,41 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
275	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 14,34 – 13,99 (m, 1H), 12,14 – 11,43 (m, 1H), 10,54 – 10,33 (m, 1H), 8,91 – 8,89 (m, 1H), 8,84 – 8,68 (m, 1H), 8,30 – 8,28 (m, 1H), 8,32 – 8,23 (m, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 – 3,82 (m, 2H), 3,32 – 3,26 (m, 2H), 1,53 – 1,43 (m, 4H), 1,16 (s, 3H).
277	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,54 – 11,55 (m, 1H), 8,18 – 8,13 (m, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 6,69 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,99 – 3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,50 – 3,40 (m, 3H), 3,04 – 2,89 (m, 6H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 1,62 – 1,55 (m, 2H).

ES 2 940 408 T3

278	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,11 – 12,06 (m, 1H), 12,04 – 11,82 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,20 – 8,18 (m, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 1H), 7,63 – 7,61 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,65 – 6,60 (m, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,73 – 3,69 (m, 2H), 3,25 (s, 3H).
279	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 13,32 – 13,01 (m, 1H), 12,00 – 11,78 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,52 (m, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,72 – 3,68 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).
280	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,05 – 11,75 (m, 1H), 11,17 – 11,09 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 7,38 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,48 – 6,45 (m, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,73 – 3,70 (m, 2H), 3,25 (s, 3H).
281	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,01 – 11,76 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 – 8,23 (m, 1H), 8,21 – 8,20 (m, 1H), 8,10 – 8,09 (m, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,73 – 3,70 (m, 2H), 3,25 (s, 3H).
282	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,88 – 12,40 (m, 1H), 12,11 – 11,66 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 – 8,18 (m, 1H), 8,07 – 8,03 (m, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,73 – 3,69 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
283	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,10 – 11,52 (m, 1H), 8,49 – 8,48 (m, 1H), 8,18 – 8,16 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,72 – 3,69 (m, 2H), 3,64 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,13 (t, J = 7,9 Hz, 2H).
284	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,89 – 11,21 (m, 1H), 8,81 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 7,89 – 7,85 (m, 2H), 7,52 – 7,48 (m, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,95 (s, 3H).
285	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,30 – 11,76 (m, 2H), 8,23 – 8,19 (m, 2H), 8,11 – 7,60 (m, 2H), 7,57 – 7,42 (m, 4H), 7,40 – 7,24 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,82 (s, 4H).
286	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,41 – 11,59 (m, 2H), 9,66 – 9,48 (m, 1H), 8,90 – 8,55 (m, 1H), 8,08 – 7,90 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,74 – 7,16 (m, 7H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H).
287	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,83 – 10,34 (m, 2H), 7,95 – 7,57 (m, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,70 – 3,63 (m, 4H), 2,04 – 1,93 (m, 4H).
288	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 11,95 – 11,63 (m, 1H), 11,63 – 11,48 (m, 1H), 8,95 – 8,91 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,44 – 8,41 (m, 1H), 8,06 – 7,62 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,41 – 7,26 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).
289	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6/TFA) d 10,35 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 9,07 (dd, J = 4,4, 1,9 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 6,9, 4,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,63 (m, 2H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).
290	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6/TFA) d 9,09 – 9,05 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,61 – 8,58 (m, 2H), 7,67 – 7,63 (m, 2H), 7,59 – 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).
291	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,15 – 11,48 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,01 – 7,58 (m, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,38 – 4,30 (m, 2H), 4,00 – 3,94 (m, 3H), 2,89 – 2,84 (m, 2H), 1,99 – 1,92 (m, 2H), 1,88 – 1,82 (m, 2H).
292	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 7,50 – 7,38 (m, 3H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 – 3,79 (m, 2H), 3,71 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,37 – 3,26 (m, 2H), 3,13 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,55 – 1,41 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).
293	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,28 – 12,04 (m, 1H), 11,98 – 11,76 (m, 1H), 8,64 – 8,57 (m, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 2H), 8,06 – 7,93 (m, 3H), 7,79 – 7,18 (m, 5H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 1,60 – 1,52 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
294	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,17 – 11,97 (m, 2H), 8,19 – 8,15 (m, 2H), 7,97 – 7,77 (m, 2H), 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,52 – 7,45 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,36 – 3,27 (m, 2H), 2,43 – 2,24 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

ES 2 940 408 T3

295	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,26 – 12,04 (m, 1H), 12,02 – 11,76 (m, 1H), 8,20 – 8,11 (m, 2H), 8,11 – 7,56 (m, 2H), 7,54 – 7,50 (m, 2H), 7,57 – 7,22 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,68 – 3,54 (m, 2H), 3,45 – 3,34 (m, 2H), 3,34 – 3,16 (m, 3H), 3,04 – 2,90 (m, 3H).
296	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,14 – 11,97 (m, 2H), 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,93 – 7,81 (m, 2H), 7,54 – 7,51 (m, 2H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,61 – 3,52 (m, 1H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 3,03 – 2,87 (m, 3H), 2,55 – 2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).
297	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,25 – 12,04 (m, 1H), 12,03 – 11,75 (m, 1H), 8,19 – 8,13 (m, 2H), 8,09 – 7,58 (m, 2H), 7,57 – 7,20 (m, 6H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,46 – 3,40 (m, 1H), 3,17 – 3,10 (m, 1H), 3,00 – 2,85 (m, 3H), 1,67 – 1,47 (m, 2H), 0,96 – 0,66 (m, 3H).
298	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,26 – 12,05 (m, 1H), 12,00 – 11,78 (m, 1H), 8,20 – 8,16 (m, 2H), 8,09 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,55 – 7,24 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,72 – 3,27 (m, 8H).
299	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 13,03 – 12,47 (m, 1H), 12,01 – 11,64 (m, 1H), 11,18 – 10,68 (m, 1H), 8,51 – 8,42 (m, 1H), 8,10 – 8,05 (m, 1H), 7,90 – 7,87 (m, 1H), 8,02 – 7,27 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
300	
301	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 14,56 – 14,02 (m, 1H), 12,33 – 11,85 (m, 1H), 11,85 – 11,82 (m, 1H), 8,94 – 8,92 (m, 1H), 8,79 – 8,73 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 – 8,30 (m, 1H), 8,32 – 8,27 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,73 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H).
302	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 12,53 – 11,05 (m, 2H), 11,16 – 11,13 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 – 7,91 (m, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,40 – 7,38 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,50 – 6,48 (m, 1H), 4,34 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,71 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H).
303	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,86 – 11,14 (m, 1H), 11,19 – 11,05 (m, 1H), 10,74 – 10,10 (m, 1H), 8,20 – 7,23 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,19 – 7,07 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,39 – 4,36 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 – 3,80 (m, 2H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 1,48 – 1,38 (m, 4H), 1,13 (s, 3H).
304	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 12,01 – 11,81 (m, 1H), 12,08 – 10,92 (m, 1H), 10,80 – 10,69 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 – 7,28 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,32 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,69 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H).
305	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 12,25 – 11,21 (m, 1H), 10,80 (s, 1H), 10,93 – 10,19 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 1H), 6,54 – 6,52 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,80 – 3,75 (m, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 1,49 – 1,38 (m, 4H), 1,13 (s, 3H).
306	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,99 – 11,80 (m, 1H), 11,66 – 11,55 (m, 1H), 8,52 – 8,46 (m, 1H), 8,21 – 8,16 (m, 1H), 8,02 – 7,98 (m, 1H), 7,65 – 7,17 (m, 5H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
307	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 11,99 – 11,81 (m, 1H), 11,65 – 11,56 (m, 1H), 8,55 – 8,49 (m, 1H), 8,24 – 8,18 (m, 1H), 8,01 – 7,99 (m, 1H), 7,66 – 7,17 (m, 5H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 4,33 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,72 – 3,70 (m, 2H), 3,26 – 3,24 (m, 3H).
308	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) delta 12,46 - 11,63 (m, 2H), 8,16 - 7,23 (m, 7H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).
309	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) delta 12,25 - 12,04 (m, 1H), 12,03 - 11,74 (m, 1H), 8,17 - 8,14 (m, 2H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 2H), 7,77 - 7,21 (m, 5H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,02 - 2,90 (m, 6H).
310	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) delta 11,63 - 11,30 (m, 1H), 10,39 - 10,10 (m, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 1H), 7,69 - 7,07 (m, 5H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,66 - 3,37 (m, 8H), 1,88 - 1,71 (m, 2H), 1,52 - 1,47 (m, 4H).
311	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) delta 12,25 - 11,94 (m, 1H), 11,94 - 11,63 (m, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 2H), 8,03 - 7,96 (m, 1H), 7,68 - 7,19 (m, 5H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 2H).
314	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,33 – 11,98 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,64 – 6,58 (m, 1H), 4,27 (c, J = 2,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,58 – 2,52 (m, 2H), 2,03 – 1,96 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 4H).

315	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,14 (s, 1H), 9,60 – 9,58 (m, 1H), 9,18 – 9,13 (m, 1H), 8,82 – 8,79 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,04 – 1,97 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 4H).
316	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) delta 12,62 - 11,53 (m, 1H), 8,16 - 8,14 (m, 2H), 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,57 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,03 - 2,90 (m, 6H).
317	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) delta 12,34 - 12,04 (m, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 2H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 7,48 - 7,46 (m, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,82 (s, 4H).
318	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) delta 12,10 - 11,65 (m, 1H), 8,50 - 8,48 (m, 1H), 8,19 - 8,18 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
319	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,37 – 12,03 (m, 1H), 11,92 – 11,38 (m, 1H), 8,17 – 8,13 (m, 2H), 7,80 – 7,73 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 2H), 7,16 – 7,08 (m, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 3H), 6,56 – 6,50 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,02 – 3,92 (m, 6H), 3,04 – 2,88 (m, 6H).
320	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 12,04 – 11,90 (m, 1H), 11,29 – 11,07 (m, 1H), 7,97 – 7,69 (m, 1H), 7,24 – 7,00 (m, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 – 6,43 (m, 1H), 3,97 – 3,84 (m, 9H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 0,94 – 0,89 (m, 4H).
321	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6, 90 °C) d 9,29 – 9,26 (m, 1H), 8,63 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 8,63 – 8,58 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
322	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d6) d 8,07 – 8,04 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,03 – 5,00 (m, 2H), 4,81 – 4,77 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).
323	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6, 90 °C) d 7,95 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 7,75 – 6,19 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 3H), 2,52 (s, 3H).
324	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 8,20 – 8,14 (m, 2H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 – 6,56 (m, 1H), 4,31 – 4,26 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 6H), 2,60 – 2,54 (m, 2H).
325	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) d 12,18 – 11,88 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 – 6,54 (m, 1H), 4,28 (c, J = 2,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,58 – 2,53 (m, 2H).
329	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d6) d 12,06 – 11,36 (m, 1H), 10,63 – 10,34 (m, 1H), 8,02 – 7,93 (m, 1H), 7,65 – 7,07 (m, 5H), 6,84 – 6,79 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 – 3,57 (m, 2H), 3,49 – 3,42 (m, 4H), 1,74 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,54 – 1,46 (m, 4H).

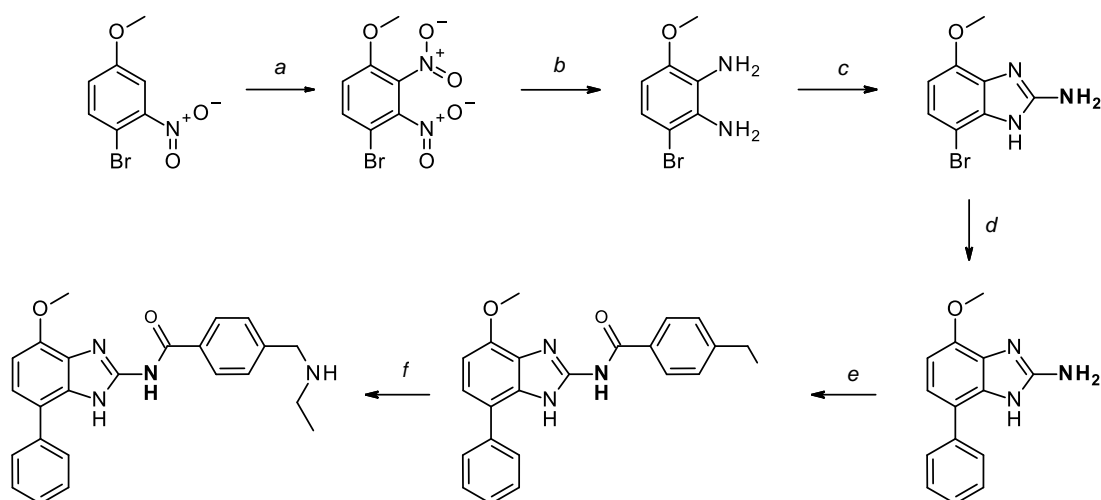
## Ejemplo 2: Preparación de los compuestos de la presente invención y métodos analíticos

5 Todos los solventes utilizados estaban disponibles en el mercado y se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones típicamente se desarrollaron utilizando solventes anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. En general, la cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice 60 (tamaño de partícula de 0,035-0,070 mm).

10 Todos los experimentos de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 400 equipado con una sonda Bruker 400 BBFO a 400 MHz para la RMN de protón o un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 300 equipado con una sonda Bruker 300 BBFO a 300 MHz para la RMN de protón. Todos los solventes deuterados contenían típicamente tetrametilsilano del 0,03 al 0,05 % v/v, que se utilizó como la señal de referencia (establecido a ppm = 0,00 tanto para <sup>1</sup>H como <sup>13</sup>C).

15 Se llevaron a cabo análisis de CL-EM en un aparato Agilent Technologies LC-MS serie 1200 que consta de un detector de EM de cuadrupolo LCMS 6110. La columna utilizada y las condiciones se describen en los métodos de HPLC. La temperatura de la columna era de 40 °C con el caudal indicado. El detector de matriz de diodos se exploró de 200 a 400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electropulverización (ES) operado en modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas se exploró entre 90 y 900 m/z con un tiempo de exploración de 0,6 s.

1. 4-Etilaminometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida, 11



### Procedimiento general para la nitración del anillo aromático

#### a. 1-Bromo-4-metoxi-2,3-dinitro-benceno

El compuesto 4-bromo-3-nitroanisol al 97 % (10,0 g; 43,1 mmol) se sometió a nitración mediante la adición gota a gota de 10 ml de una mezcla de ácido nítrico fumante al 100 % (40 ml) y ácido sulfúrico al 95-98 % (6 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El material sin procesar se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/ciclohexano) para obtener 5,30 g (44 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 2,65 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 276,8, 278,9.

### Procedimiento general para la reducción del grupo nitro

#### b. 3-Bromo-6-metoxi-benceno-1,2-diamina

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó catalizador de níquel esponjoso, THF húmedo (2,00 g), THF (60 ml) y 1-bromo-4-metoxi-2,3-dinitro-benceno (5,30 g; 19,1 mmol). La mezcla se agitó durante 6 h a TA bajo atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se descartaron. El filtrado se evaporó hasta sequedad para obtener 3,90 g (94 %) de 3-bromo-6-metoxi-benceno-1,2-diamina como un sólido de color amarillo, que se utilizó sin purificación adicional. HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 1,42 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 217,0, 218,9.

### Procedimiento general para la formación del anillo de benzoimidazol

#### c. 4-Bromo-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-ilamina

A 3-bromo-6-metoxi-benceno-1,2-diamina (3,90 g; 18,0 mmol), disuelto en metanol (50 ml) y agua (25 ml) se añadió bromuro de cianógeno (2,86 g; 27,0 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el metanol. En condiciones de refrigeración, la solución acuosa se alcalinizó con amoníaco. El precipitado se recogió mediante filtración y se cristalizó a partir de diclorometano para obtener 3,90 g (89 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC/EM (pureza) 99 %. tR 1,72 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 242,0, 243,9.

### Procedimiento general para las reacciones de Suzuki:

#### d. 7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-ilamina

En un reactor con depósito a presión purgado y mantenido con atmósfera inerte de argón se colocaron 4-bromo-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-ilamina al 99 % (1,68 g; 7,02 mmol), ácido benzenoborónico al 98 % (1,05 g; 8,43 mmol), carbonato de potasio 2 M (5 ml; 49,1 mmol), complejo Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> diclorometano al 95 % (449 mg;

0,562 mmol), etanol (2,5 ml) y tolueno (25 ml). La mezcla se agitó durante 20 h a 90 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/etanol, gradiente) para obtener 1,22 g (70 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC/EM (pureza) 97 %. tR 2,09 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 240,1.

5

#### Procedimiento general para la formación del enlace amida

##### e. 4-Clorometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida

A una solución en agitación de 7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-ilamina (300 mg; 1,22 mmol) y N-etildiisopropilamina (1,24 ml, 7,30 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) a TA se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-(clorometil)benzoilo al 97 % (276 mg; 1,46 mmol) en diclorometano (3 ml) y se agitó durante 60 h a TA. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano, gradiente). Se añadieron 3 gotas de solución de HCl 1 N a la fracción pura disuelta y se evaporó hasta sequedad para obtener 50,0 mg (10 %) de la sal de HCl del compuesto del título como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 12,82 - 11,31 (m, 1H), 8,14 - 8,11 (m, 2H), 7,87 - 7,82 (m, 2H), 7,64 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,00 (s, 3H). HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 2,92 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 392,0.

15

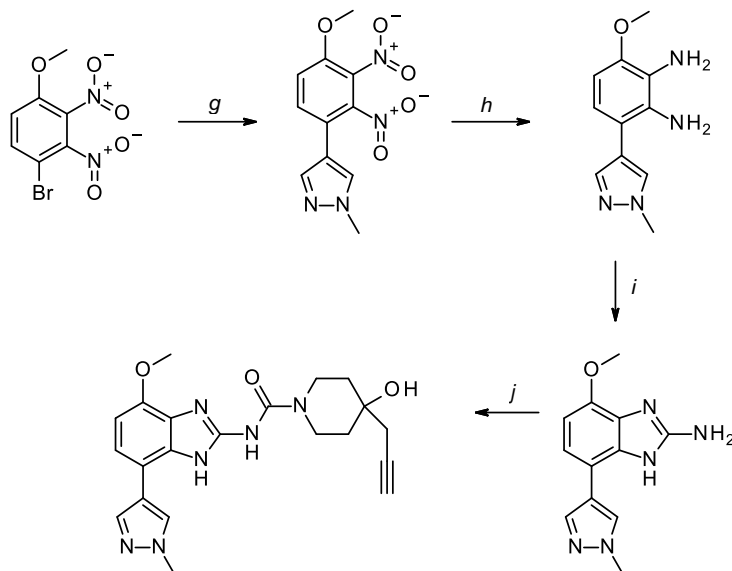
##### f. 4-Etilaminometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida

A una solución en agitación de clorhidrato de 4-clorometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida (44,0 mg; 0,103 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), se añadió etilamina 2 M en THF (1 ml) y se agitó durante 20 h a TA y, a continuación, durante otras 20 h a 50 °C. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, gradiente). Se añadieron 5 gotas de solución de HCl 1 N a la fracción pura disuelta y se evaporó hasta sequedad para obtener 10,0 mg (21 %) de la sal diclorhidrato del compuesto del título como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8,91 - 8,82 (m, 2H), 8,16 - 8,12 (m, 2H), 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,19 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 2,42 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 401,1.

20

25

##### 2. 4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(prop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxamida



30

##### g. 4-(4-Metoxi-2,3-dinitro-fenil)-1-metil-1H-pirazol

En un reactor con depósito a presión purgado y mantenido con atmósfera inerte de argón se colocó 1-bromo-4-metoxi-2,3-dinitro-benceno al 88 % (4,00 g; 12,7 mmol), éster pinacol del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-borónico (3,17 g; 15,2 mmol), carbonato de potasio 2 M (16 ml; 157 mmol), complejo Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> diclorometano (1,01 g;

1,27 mmol), etanol (8 ml) y tolueno (80 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a 90 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano, gradiente) para obtener 2,70 g (76 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 2,38 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 279,0.

5 h. 3-Metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benceno-1,2-diamina

En un matraz se colocó catalizador de paladio/carbón activo, E101 R Noblyst al 5 % (1,50 g; 14,1 mmol), tetrahidrofurano (30 ml) y 4-(4-metoxi-2,3-dinitro-fenil)-1-metil-1H-pirazol (2,70 g; 9,71 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a TA bajo atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se descartaron. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se usó sin purificación adicional para obtener 2,10 g (91 %) del compuesto del título como un sólido de color parduzco. HPLC/EM (pureza) 92 %. tR 1,44 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 219,1.

i 7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamida

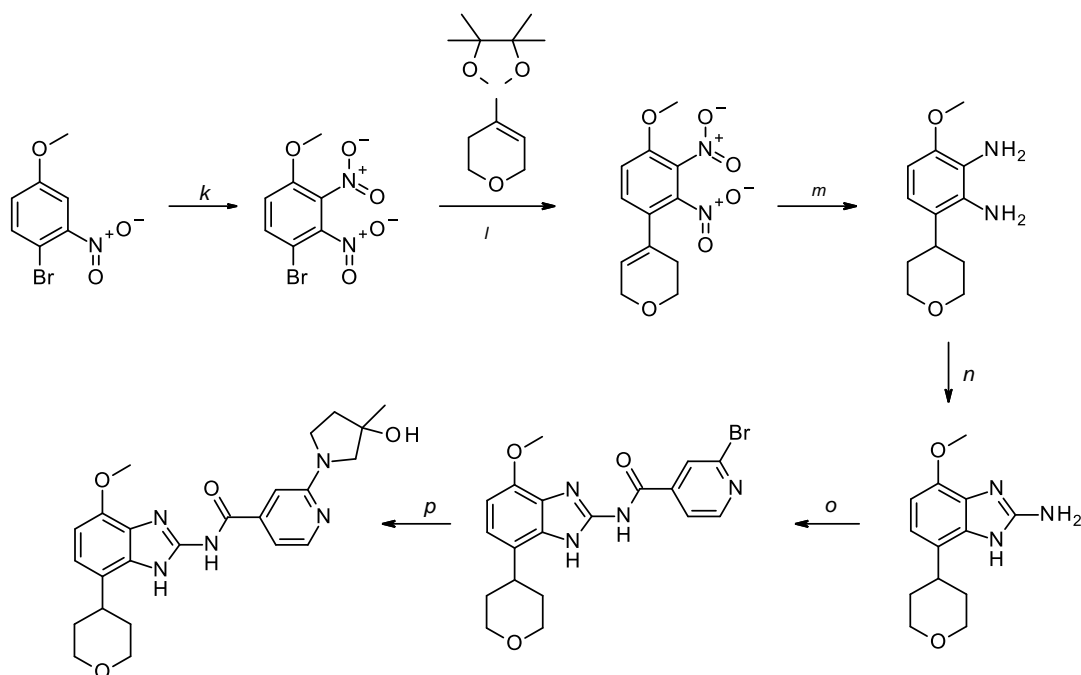
Se disolvió 3-metoxi-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-benceno-1,2-diamina al 92 % (2,10 g; 8,85 mmol) en metanol (100 ml) y agua (20 ml). Se añadió bromuro de cianógeno (1,44 g; 13,3 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/etanol, gradiente) para obtener 2,20 g (100 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC/EM (pureza) 98 %. tR 1,74 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 244,1.

#### Procedimiento general para la formación de ureas

20 j. 4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(prop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxamida

A una solución en agitación de 1,1'-carbonildiimidazol (84,9 mg; 0,524 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió lentamente 7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamina al 98 % (100 mg, 0,403 mmol) suspendido en diclorometano (1 ml) a 60 °C. Tras 20 h a 70 °C, se añadieron clorhidrato de 4-prop-2-inil-piperidin-4-ol (92,0 mg; 0,524 mmol) y trietilamina (0,168 ml; 1,21 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h más a 60 °C. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetoneitrilo/agua, gradiente). Se añadieron 5 gotas de solución de HCl 1 N a la fracción pura disuelta y se evaporó hasta sequedad para obtener 30,0 mg (17 %) de la sal clorhidrato del compuesto del título como un sólido de color beis claro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,24 – 8,22 (m, 1H), 7,93 – 7,92 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,36 – 3,19 (m, 2H), 2,83 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,73 – 1,56 (m, 4H). HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 2,00 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 409,2.

3. 2-(3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida



k. 1-Bromo-4-metoxi-2,3-dinitro-benceno

En un matraz de fondo redondo con tres bocas se colocó 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenceno (50,0 g; 205 mmol) en ácido sulfúrico (100 ml). Se añadió ácido nítrico (24 ml; 530 mmol) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y la reacción se detuvo con 1000 ml de agua con hielo. La solución se extrajo dos veces con 1000 ml de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta sequedad. El material sin procesar se recristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo/hexano (2:3) para obtener 20,0 g (32 %) de 1-bromo-4-metoxi-2,3-dinitrobenceno como un sólido de color amarillo. Punto de fusión: 150-153 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 8,19 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H). HPLC/EM (pureza) 91 %. [M+H]<sup>+</sup> 276,8, 278,9.

l. 4-(4-Metoxi-2,3-dinitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-pirano

En un reactor con depósito a presión purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocaron 1-bromo-4-metoxi-2,3-dinitrobenceno al 91 % (15,7 g; 51,4 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano al 95 % (13,7 g; 61,7 mmol), complejo Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> diclorometano al 95 % (4,42 g; 5,14 mmol), carbonato de potasio (8,53 g; 61,7 mmol) disuelto en agua (12 ml), etanol (31,6 ml) y tolueno (316 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 100 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo: 1/1) para obtener 13,0 g (86 %) de 4-(4-metoxi-2,3-dinitrofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano como un sólido de color naranja. HPLC/EM (pureza) 95 %. [M+H]<sup>+</sup> 281,2.

20 m. 3-Metoxi-6-(tetrahidro-piran-4-il)-benzoimidazol-1,2-ilamida

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó paladio/carbón al 10 % (4,00 g; 3,76 mmol), metanol (100 ml) y 4-(4-metoxi-2,3-dinitrofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano al 95 % (10,5 g; 33,9 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h a 35 °C bajo atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se descartaron. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 70/30) para obtener 4,51 g (58 %) de 3-metoxi-6-(oxan-4-il)benzeno-1,2-diamina como un sólido de color amarillo. Punto de fusión: 116-117 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,09 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 - 3,53 (m, 2H), 3,46(s, 4H), 2,82 - 2,64 (m, 1H), 1,93 - 1,73 (m, 4H). HPLC/EM (pureza) 97 %. [M+H]<sup>+</sup> 223,1.

n. 7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-ilamida

30 Al compuesto 3-bromo-6-metoxi-benceno-1,2-diamina al 97 % (1,86 g; 8,10 mmol) disuelto en metanol (40 ml) y agua (10 ml) se añadió bromuro de cianógeno al 98 % (1,31 g; 12,2 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se evaporó para eliminar el metanol. En condiciones de refrigeración, la solución acuosa se basificó con amoníaco y se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió con agua y se

extrajo 3 veces con diclorometano. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se redujo hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/etanol, gradiente) para obtener 2,11 g (100 %) del compuesto del título como un sólido de color beis. HPLC/EM (pureza) 95 %. tR 1,74 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 248,1.

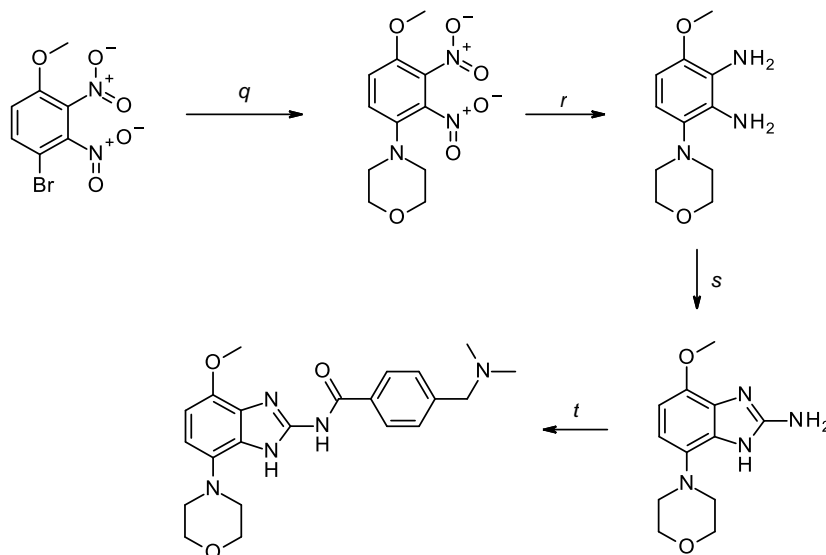
5 o. 2-Bromo-N-[7-metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-isonicotinamida

Se disolvieron 7-metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-ilamina al 95 % (1,00 g; 3,84 mmol), ácido 2-bromopiridin-4-carboxílico al 97 % (1,01 g; 4,99 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (156 mg; 1,15 mmol) y hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio (HATU, 1,90 g; 4,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml). A continuación, se añadió 4-metilmorfolina (1,27 ml; 11,5 mmol) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se recogió en diclorometano y se agitó durante 1 h. El precipitado formado se recogió mediante filtración y se desechó. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/etanol, gradiente) para obtener 2,67 g (100 %) del compuesto del título como un polvo fino de color amarillo claro. HPLC/EM (pureza) 62 %. tR 2,34 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 201,9, 203,9.

15 p. 2-(3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida

Se disolvieron 2-bromo-N-[7-metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-isonicotinamida al 62 % (300 mg; 0,431 mmol), 3-metilpirrolidin-3-ol (77,2 mg; 0,561 mmol), carbonato de cesio (281 mg; 0,863 mmol) y 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (0,009 ml; 0,043 mmol) en 1-metil-2-pirrolidona para síntesis (10 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, gradiente). Se añadieron 3 gotas de solución de HCl 1 N a la fracción pura disuelta y se evaporó a sequedad para obtener 13,0 mg (6 %) de la sal clorhidrato del compuesto del título como un sólido de color beis claro. RMN <sup>1</sup>H (700 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 14,22 – 12,03 (m, 2H), 8,09 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,00 – 3,96 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,80 – 3,70 (m, 2H), 3,61 – 3,48 (m, 4H), 3,33 – 3,26 (m, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,80 – 1,71 (m, 4H), 1,42 (s, 3H). HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 2,02 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 452,2.

4. 4-[(Dimetilamino)metil]-N-(4-metoxi-7-morfolino-1H-benzimidazol-2-il)benzamida



q. 4-(4-Metoxi-2,3-dinitro-fenil)morfolina

En un reactor con depósito a presión se colocaron 1-bromo-4-metoxi-2,3-dinitrobenzoceno al 90 % (25,0 g; 81,2 mmol), dioxano (300 ml) y morfolina al 95 % (29,8 g; 325 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h a 100 °C. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se descartaron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 60/40) para obtener 13,0 g (51 %) de 4-(4-metoxi-2,3-dinitrofenil)morfolina como un sólido de color rojo oscuro. HPLC/EM (pureza) 90 %. [M+H]<sup>+</sup> 284,0.

r. 3-Metoxi-6-morfolino-benceno-1,2-diamina

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó paladio/carbón al 10 % (3,00 g; 2,82 mmol), metanol (100 ml)

5 y 4-(4-metoxi-2,3-dinitrofenil)morfolina al 90 % (12,7 g; 40,3 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a TA bajo atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se descartaron. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano/NEt<sub>3</sub>, 69,5/29,5/1 %) para obtener 7,30 g (77 %) de 3-metoxi-6-(morfolin-4-il)benceno-1,2-diamina como un sólido de color rosa. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6,34 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,75 - 3,71 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 2,73 - 2,68 (m, 4H). Punto de fusión: 113-115 °C; HPLC/EM (pureza) 95 %. [M+H]<sup>+</sup> 224,1

s. 4-Metoxi-7-morfolino-benceno-1H-benzoimidazol-2-amina

10 Al compuesto 3-metoxi-6-morfolin-4-il-benceno-1,2-diamina al 95 % (4,90 g; 20,8 mmol) disuelto en metanol (40 ml) y agua (10 ml) se añadió bromuro de cianógeno al 98 % (3,38 g; 31,3 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h. En condiciones de refrigeración, la solución acuosa se basificó con amoníaco y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna (diclorometano/etanol, gradiente) para obtener 5,28 g (100 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo. HPLC/EM (pureza) 98 %. tR 1,64 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 249,1.

15 t. 4-[(Dimetilamino)metil]-N-(4-metoxi-7-morfolino-1H-benzoimidazol-2-il)benzamida

20 Se disolvieron 7-metoxi-4-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-ilamina al 98 % (100 mg; 0,395 mmol), clorhidrato del ácido 4-[(dimetilamino)metil]benzoico (111 mg; 0,513 mmol), hexafluorofosfato de [dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo)-metil]-dimetilamonio (HATU, 195 mg; 0,513 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (48,2 mg; 0,395 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (16,0 mg; 0,118 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). A esta mezcla, se añadió 4-metilmorfolina (0,13 ml; 1,18 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, gradiente). Se añadieron 3 gotas de solución de HCl 1 N a la fracción pura disuelta y se evaporó hasta sequedad para obtener 90,0 mg (51 %) del clorhidrato del compuesto del título como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm = 12,58 - 11,92 (m, 1H), 10,99 - 10,86 (m, 1H), 8,21 - 8,18 (m, 2H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,28 - 7,13 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,99 - 3,95 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,62 - 3,46 (m, 4H), 2,72 (d, J = 4,8 Hz, 6H). HPLC/EM (pureza) 100 %. tR 1,74 min (método A). [M+H]<sup>+</sup> 410,1.

Método A

30 Agilent Technologies serie 1200; columna: Chromolith Performance RP18e; 100 x 3 mm; fase móvil A: agua/TFA al 0,1 %, fase móvil B: acetonitrilo/TFA al 0,1 %; gradiente: 1 % de B durante 0,2 min, 1 % de B a 100 % de B en 3,8 min, retención: 0,4 min; caudal: 2 ml/min; longitud de onda: 220 nm

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> = dihidrocloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)

**Ejemplo 3: Compuestos de prueba de la presente invención para actividades inhibitoras frente a receptores de adenosina humanos en células recombinantes**

35 Las actividades funcionales de los receptores A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> se determinaron mediante cuantificación del AMPc, que es el segundo mensajero de los receptores de adenosina.

40 Con este objetivo se sembraron células HEK293 recombinantes, que expresaban los receptores A<sub>2A</sub> o A<sub>2B</sub> humanos (ambos acoplados a proteínas Gs) en placas de microtitulación de 394 pocillos y se añadieron los compuestos de prueba y el agonista (NECA). Después de 15 min de incubación, se añadieron reactivos HTRF (cAMP dynamic 2, Cis Bio) y se determinaron los niveles celulares de AMPc utilizando el lector de placas ENVISION (Perkin Elmer).

Para los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> humanos, se utilizaron células CHO recombinantes que expresaban dichos receptores A<sub>1</sub> o A<sub>3</sub>. Puesto que ambos receptores se acoplan a proteínas Gi, se adaptó el protocolo del ensayo:

45 Las células se sembraron en placas de 384 pocillos y se añadieron forskolina, los compuestos de prueba y los agonistas (CPA para el receptor A<sub>1</sub> e IB-MECA para el receptor A<sub>3</sub>). Después de 30 min de incubación, se añadieron reactivos HTRF (cAMP dynamic 2, Cis Bio) y se determinaron los niveles celulares de AMPc utilizando el lector de placas ENVISION (Perkin Elmer).

Los datos sin procesar obtenidos se normalizaron frente al control inhibitor y el control neural (DMSO), y los datos normalizados se ajustaron utilizando el software GeneData.

Los compuestos de la presente invención muestran una alta selectividad por los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> de adenosina en comparación con los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> de adenosina (véanse, por ejemplo, los datos de algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención en la tabla 4).

- 5 En particular, a diferencia del antagonista conocido de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente actividad doble sobre A<sub>2A</sub>/A<sub>2B</sub> (véase la tabla 4) que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente o los compuestos de la presente invención muestran al menos una actividad inhibitora alta de A<sub>2A</sub> junto con otras ventajas sorprendentes que se describen en este documento y presentan una alta eficacia en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.
- 10

**Tabla 4**

N.º	Actividad del receptor A <sub>2A</sub> funcional, HEK293, AMPc, IC50 [µM]	Actividad del receptor A <sub>2B</sub> funcional, HEK293, AMPc, IC50 [µM]	Actividad del receptor A <sub>1</sub> funcional, CHO, AMPc, IC50 [µM]	Actividad del receptor A <sub>3</sub> funcional, CHO, AMPc, IC50 [µM]
2	A	B		A
3	A	B		A
5	A	B		A
7	A	C	D	B
8	A	D	D	C
10	A	B	D	
11	A	B	D	D
12	A	C	C	C
13	A	C	D	C
15	A	A	C	B
16	A	D	D	C
17	A	D		C
26	A	D	D	C
28	A	C		C
30	A	D		C
48	A	D	D	D
49	A	C	D	B
54	B	C	C	D
63	A	C	D	B
71	A	B	D	C
76	A	C	D	D
79	B	C	D	D
80	B	C	D	C
84	B	C	C	C
85	B	C	D	D
86	A	D	D	D
88	A	D	D	D
89	B	C		D

ES 2 940 408 T3

92	A	C	D	D
93	A	B	D	D
94	A	C	D	C
95	A	C	C	A
97	A	B	D	D
98	B	C	D	C
99	A	D	D	D
100	A	C	D	D
101	A	C	C	C
102	A	D	D	D
103	A	C	C	D
104	A	D	D	C
105	A	C	D	C
106	A	D	D	C
107	A	C	D	C
108	A	C	D	C
114	A	D	D	D
118	A	D	D	
119	A	D	D	D
122	A	D	D	D
133	A	C	D	D
134	B	C	D	D
136	A	D	D	D
138	A	C	D	D
144	A	C	C	D
145	A	D	D	D
150	A	D	D	D
151	A	D	C	D
152	B	C	D	C
153	A	D	D	D
154	A	D	D	C
160	A	B	D	B
161	A	C	D	C
162	B	C	D	D
165	A	C	C	A
168	A	D	D	C
215	A	B		
216	B		D	D
217	A	B	C	D
218	A	B	C	D
219	A	A	C	
221	A	B	D	D
224	A	B	D	C

ES 2 940 408 T3

225	A	B	D	D
226	B		D	D
227	A	B	D	
228	B		D	
229	B		D	D
230	B		D	D
231	B		C	C
232	B		D	C
233	B		D	A
234	A		D	C
235	A			C
236	A	B	C	C
237	B	B	C	C
238	B			D
239	A	A		
240	A	A	C	C
241	B		D	D
242	A	A	C	C
243	A	A	C	
245	B		D	D
246	B			D
247	B			D
248	A	B	D	D
249	B			
250	A	B		D
253	A	A	C	C
254	A	A	C	
255	A	A	C	C
256	A	A	C	
257	A	A	C	
258	A	A	C	
259	A	A	C	D
260	A	A	C	
261	A	A	D	C
262	A	A	D	C
263	B			D
264	A	B	D	C
265	A	B	C	C
266	B	B	D	
267	A	A	C	
268	A	B	D	D
269	B	B	D	C
270	B		D	D

ES 2 940 408 T3

271	B	B	D	D
272	B	B	D	
273	B		D	D
277	B	B		D
278	B	B	D	C
279	B	B	C	C
280	B	B		
282	B	B	C	C
283	B	B	D	C
284	B	B	D	D
285	B	A	C	C
286	B	B		
287	B	B	C	D
288	B	B		C
289	B	A		
290	B	B		
291	B	B	C	
292	B		A	D
293	B	B		C
294	B	A		C
295	B	B		C
296	B	A		C
297	B	B		C
298	B	A		C
299	B	B		
300	B	B		
301	B			C
302	B	B		
303	B			D
304	B	B		C
305	B	B		D
306	B	A		
307	B	A		
308	B	B		
309	B	A		
310	B	B		D
311	B	A		C
312	A	A	C	C
313	A	D		D
314	B	C	D	C
315	B	B	D	C
316	A	A	C	C
317	A	A	C	C

318	A	A	B	B
-----	---	---	---	---

A significa que el valor de IC<sub>50</sub> es <10 nM, B significa que el valor de IC<sub>50</sub> es <100 nM, C significa que el valor de IC<sub>50</sub> es <1 µM, D significa que el valor de IC<sub>50</sub> es >1 µM.

#### 5 **Ejemplo 4: Ensayo de los efectos de los compuestos de la presente invención frente a los receptores A<sub>2A</sub> humanos endógenos**

La actividad funcional endógena de los receptores A<sub>2A</sub> humanos acoplados a Gs se midió en linfocitos T, donde este receptor se expresa altamente. La determinación de la actividad de los receptores se llevó a cabo mediante la determinación del AMPc, que es un segundo mensajero de los receptores de adenosina.

10 Brevemente, se aislaron linfocitos pan-T humanos a partir de PBMC humanos (kit MACS para aislamiento de linfocitos pan-T, Miltenyi Biotec) que se habían obtenido a partir de sangre completa recién extraída. Los linfocitos T se sembraron en placas de microtitulación de 384 pocillos y se trataron con los compuestos de prueba. Tras 10 min de incubación a temperatura ambiente, se añadió el agonista de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina CGS-21680, y las placas se incubaron durante otros 45 min. Finalmente, se añadieron reactivos HTRF (kit cAMP Femto, CisBio) a los pocillos y después de 1 h se determinaron los niveles celulares de AMPc utilizando el lector de placas ENVISION (Perkin Elmer).

Los datos sin procesar obtenidos se normalizaron frente al control inhibitorio y el control neutral (DMSO), y los datos normalizados se ajustaron utilizando el software Genedata Screener.

20 Los compuestos de la presente invención han demostrado que son capaces de inhibir los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina expresados en linfocitos T humanos incubados con el agonista de estos receptores CGS-21680 (según la cuantificación del AMPc), que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención sorprendentemente son capaces de prevenir la inmunosupresión y, de este modo, son capaces de ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de metástasis y la prevención de la neovascularización.

#### **Ejemplo 5: Ensayo de las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención en ratas y ratones**

30 El objetivo del estudio era obtener información sobre las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención en ratas/ratones Wistar hembra tras una única administración intravenosa y oral.

Material y métodos:

Experimentos con animales (fase con animales vivos)

35 Las ratas/ratones Wistar hembra (n = 6) recibieron una única inyección intravenosa (bolo) o una administración por vía oral (mediante sonda gástrica) de los compuestos de prueba. Se administraron dosis de 0,2 y 10 mg/kg (por compuesto) por vía intravenosa y oral, respectivamente, como solución en DMSO (0,2 %)/PEG 200 (40 %)/agua para administración i.v., y como suspensión en Methocel (0,5 %)/Tween 20 (0,25 %) en agua para administración oral. Se tomaron muestras de sangre consecutivas por vía sublingual tras la inhalación de isoflurano de 3 animales por vía de administración después de 0,1 (solo i.v.), 0,25 (solo p.o.), 0,5, 1, 2, 4, 6 y 24 h que se procesaron adicionalmente para obtener plasma. Asimismo, se recogieron muestras de orina y heces de 3 ratas por vía de administración durante el intervalo de tiempo de 0 a 24 h y se agruparon para su análisis.

Estudios bioanalíticos:

45 Las concentraciones de los compuestos en plasma y heces se cuantificaron utilizando un método de UPLC con espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida (CL-EM/EM) desarrollada previamente en el «Institute of Drug Metabolism and Pharmacokinetics». El sistema CL-EM/EM estaba compuesto por un equipo de UPLC Acquity de Waters acoplado a un espectrómetro de masas API 5500 Q-trap de AB Sciex. La separación mediante UPLC se llevó a cabo en una columna de fase inversa (HSS T3, 1,8 µM; 2,1 × 50 mm) utilizando un gradiente de fase móvil con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo como eluyentes. La detección de los compuestos se llevó a cabo utilizando un control de reacción múltiple en modo de ionización positiva. Las muestras de plasma se enriquecieron con un patrón interno (20 µl) y el analito se extrajo de la matriz utilizando éter metil *terc*-butílico (tBME).

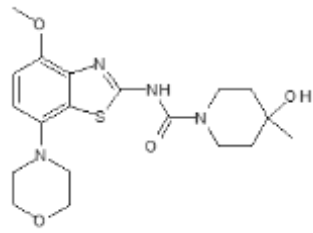
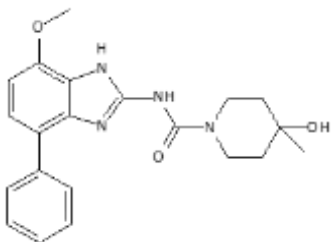
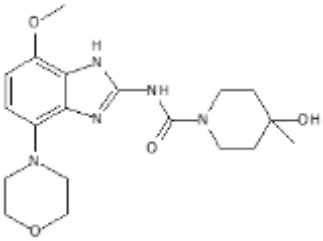
La fase orgánica se evaporó hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 % para su análisis en CL-EM/EM. Las muestras de heces se homogeneizaron con cuatro volúmenes de una mezcla de etanol/agua (4:1, v/v). Las alícuotas de los extractos acuoso-etanólicos se enriquecieron con patrón interno, se diluyeron con acetonitrilo/agua (1:1, v/v) y se inyectaron directamente en el sistema de CL-EM/EM.

Evaluación farmacocinética:

Los parámetros farmacocinéticos  $C_{m\acute{a}x}$  y  $t_{m\acute{a}x}$  se obtuvieron de los datos observados. El área bajo la curva (AUC), aclaramiento (CL), volumen (V), semivida ( $t_{1/2}$ ), F y todos los valores normalizados en función de la dosis se calcularon utilizando el software personalizado «DDS-TOX». Los valores de «DDS-TOX» se evaluaron para varios compuestos y se comprobó que eran comparables a los obtenidos con el software validado WinNonLin. Los valores del AUC se calcularon mediante un análisis no compartimental utilizando el método de aproximaciones lineal hacia arriba, logarítmica hacia abajo. Los datos numéricos de las concentraciones plasmáticas medias y los parámetros farmacocinéticos derivados se redondearon a 3 dígitos significativos para su presentación. Los datos de biodisponibilidad por vía oral y de excreción (expresados como porcentaje de la dosis) se muestran utilizando 2 dígitos significativos.

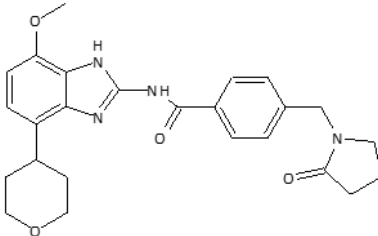
En comparación con el antagonista de los receptores  $A_{2A}$  de la adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención sorprendentemente muestran mejores propiedades farmacocinéticas en ratones como modelo animal significativo para el cáncer (véase la tabla 6), lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente.

**Tabla 6 – Datos FC en ratones**

Nombre, N.º	Estructura	CL [l/h/kg]	t1/2 [h]	Vee [l/kg]	Heces i.v. [%]	$C_{m\acute{a}x}$ (i.v.) a 1 mg/kg [ng/ml]
Tozadenant		8,68	0,184	2,03	23@0,2	337
12		0,681	0,71	0,568	27@0,2	1820
21		0,763	0,839	0,508	38@0,08	2650

22		1,17	0,867	1,02	46@0,2	1320
23		0,619	1,72	1,54	11@0,2	733
92		1,9	0,556	1,17	26@0,2	892
93		0,406	0,768	0,357	42@0,2	3160
97		0,749	0,966	1,01	29@0,2	1050
100		1,35	0,549	1,05	12,5@0,2	888

107		1,9	0,622	1,54	34@0,2	718
114		0,566	1,11	0,842	9@0,2	1440
115		0,324	0,989	0,425	8,6@0,2	2450
116		0,739	0,967	0,917	16,9@0,2	1130
133		0,76	0,669	0,402	2,5@0,2	2640
136		0,333	1,15	0,522	5,6@0,2	2100

138		1,71	0,539	1,06		1,9
-----	---	------	-------	------	--	-----

### Ejemplo 6: Ensayo del efecto de los compuestos de la presente invención en linfocitos T de ratones

#### Antecedentes:

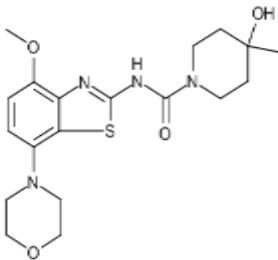
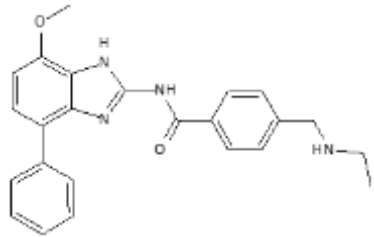
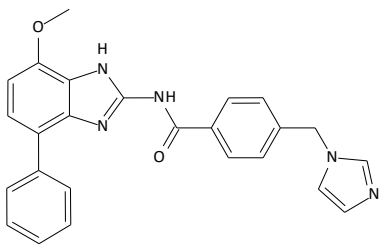
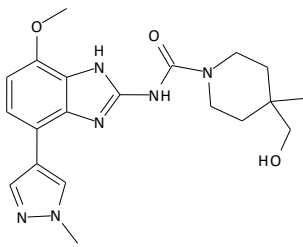
5 La adenosina (Ado) en el microambiente tumoral puede inhibir la actividad de los linfocitos T mediante la señalización a través de los receptores  $A_{2A}$  y suprimir la secreción de citoquinas por los linfocitos T. Los agonistas específicos de  $A_{2A}$  como CGS-21680 realizan un trabajo similar de inhibición de la secreción *in vitro* e *in vivo* de citoquinas por parte de linfocitos T. Los posibles antagonistas de  $A_{2A}$  o los antagonistas dobles de  $A_{2A}/A_{2B}$  pueden rescatar a los linfocitos T de esta inhibición. Por tanto, en este documento se describe el sistema *in vitro* establecido utilizando linfocitos pan-T de bazos de ratón para el cribado de la actividad de posibles antagonistas de  $A_{2A}$  o antagonistas dobles de  $A_{2A}/A_{2B}$ . El método descrito implica el uso de microesferas precubiertas de CD3/CD28 para estimular a los linfocitos pan-T purificados a partir de esplenocitos de ratón, combinado con la adición de agonistas de  $A_{2A}$  junto con posibles antagonistas de  $A_{2A}$  o antagonistas dobles de  $A_{2A}/A_{2B}$  para evaluar la potenciación de la producción de citoquinas por linfocitos T.

#### Descripción del ensayo:

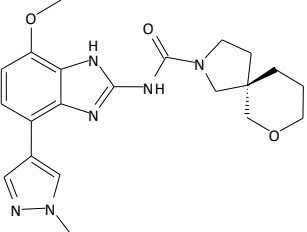
15 Brevemente, se purificaron linfocitos pan-T de ratón a partir de bazos de ratones BALB/c utilizando el kit de aislamiento de linfocitos pan-T Mouse II (MACS Miltenyi Biotech, n.º de catálogo: 130-095-130) según el protocolo del fabricante. Los linfocitos T purificados se sembraron en placas de micropocillos de fondo redondo de poliestireno de 96 pocillos Nunc™ en medio RPMI con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 %. Las células se dejaron reposar a 37 °C durante 1 h antes de su activación con microesferas recubiertas de CD3/CD28 (CD3/CD28 activador de linfocitos T de ratón Dynabeads™, n.º de catálogo: 11456D). A los 30 min las células se trataron con distintas dosis de los antagonistas de prueba. Las células se incubaron durante otros 30 min a 37 °C antes de tratarlas con el agonista de  $A_{2A}$  CGS-21680 (1  $\mu$ M) o control neutro (DMSO). Tras 24 horas de incubación se midieron los niveles de IL-2 en los sobrenadantes y tras 48 h de incubación también se midieron los niveles de IFN- $\gamma$  en los sobrenadantes mediante ELISA según el protocolo del fabricante (R&D Systems, n.º de catálogo: DY402 [IL-2]; DY485 [IFN- $\gamma$ ]). Una vez calculadas las concentraciones, se calculó la diferencia de concentración de citoquinas entre el control de DMSO y el control de agonista solo (denominado  $\Delta$ ), así como el porcentaje de rescate para cada concentración de antagonista utilizando Excel de Microsoft. Estos porcentajes de rescate de citoquinas dependiente de la dosis de antagonista se representaron mediante el software GraphPad Prism y se calculó el IC<sub>50</sub>.

30 Al contrario que el agonista conocido de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina tozadenant, se demuestra que los compuestos de la presente invención son capaces de rescatar a los linfocitos T de la inhibición e impedir la supresión de la secreción de citoquinas inducida por adenosina o agonistas específicos de  $A_{2A}$  como CGS -2168 (véase la tabla 7), lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos según se ha descrito anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención sorprendentemente son capaces de prevenir la inmunosupresión y, de este modo, son capaces de ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de metástasis y la prevención de la neovascularización.

Tabla 7

N.º	Nombre	Estructura	IL-2 de linfocitos T de ratón [nM]	IFN-γ de ratón [nM]
	Tozadenant		ND (<50 % de rescate)	ND (<50 % de rescate)
11	4-Etilaminometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzimidazol-2-il)-benzamida		44	75
15	4-Imidazol-1-ilmetil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzimidazol-2-il)-benzamida		1111	
35	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico		120	220

67	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida			800
71	4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida		40	40
92	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(prop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxamida		1000	500
93	N4-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida		111	350
94	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida			1000
100	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida		100	80

114	(5S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida		900	900
-----	---	---	-----	-----

#### Ejemplo 7: Viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un compuesto de la presente invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de un compuesto de la presente invención.

#### Ejemplo 8: Solución

10 Se prepara una solución de 1 g de un compuesto de la presente invención, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación.

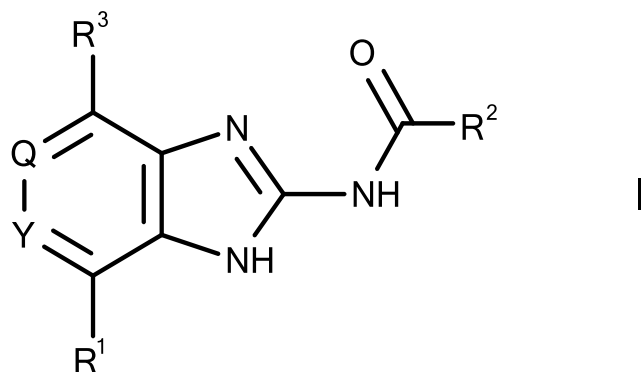
#### Ejemplo 9: Ampollas

Una solución de 1 kg de un compuesto de la presente invención en 60 litros de agua bidestilada se filtra en condiciones estériles, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de un compuesto de la presente invención.

15

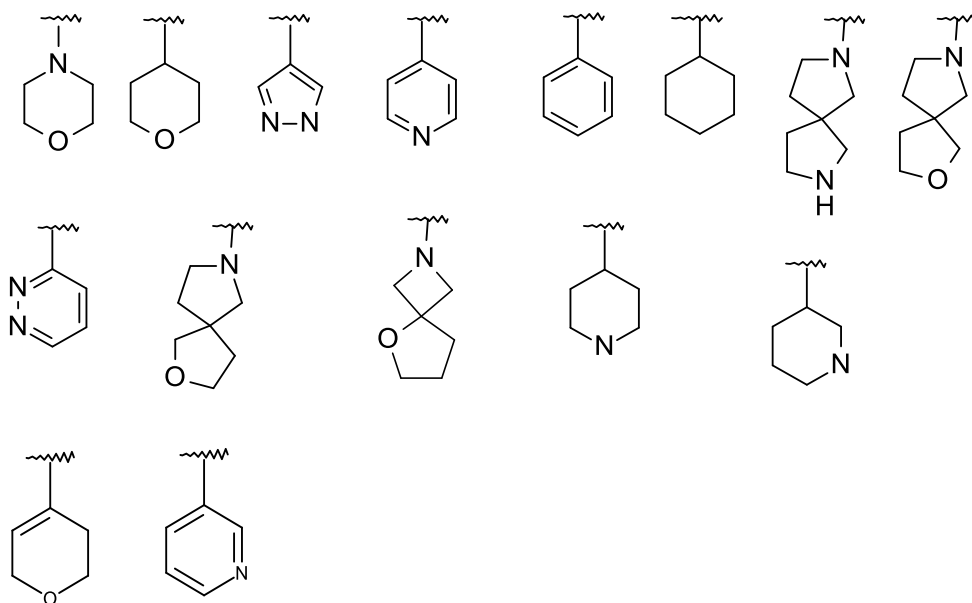
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I,



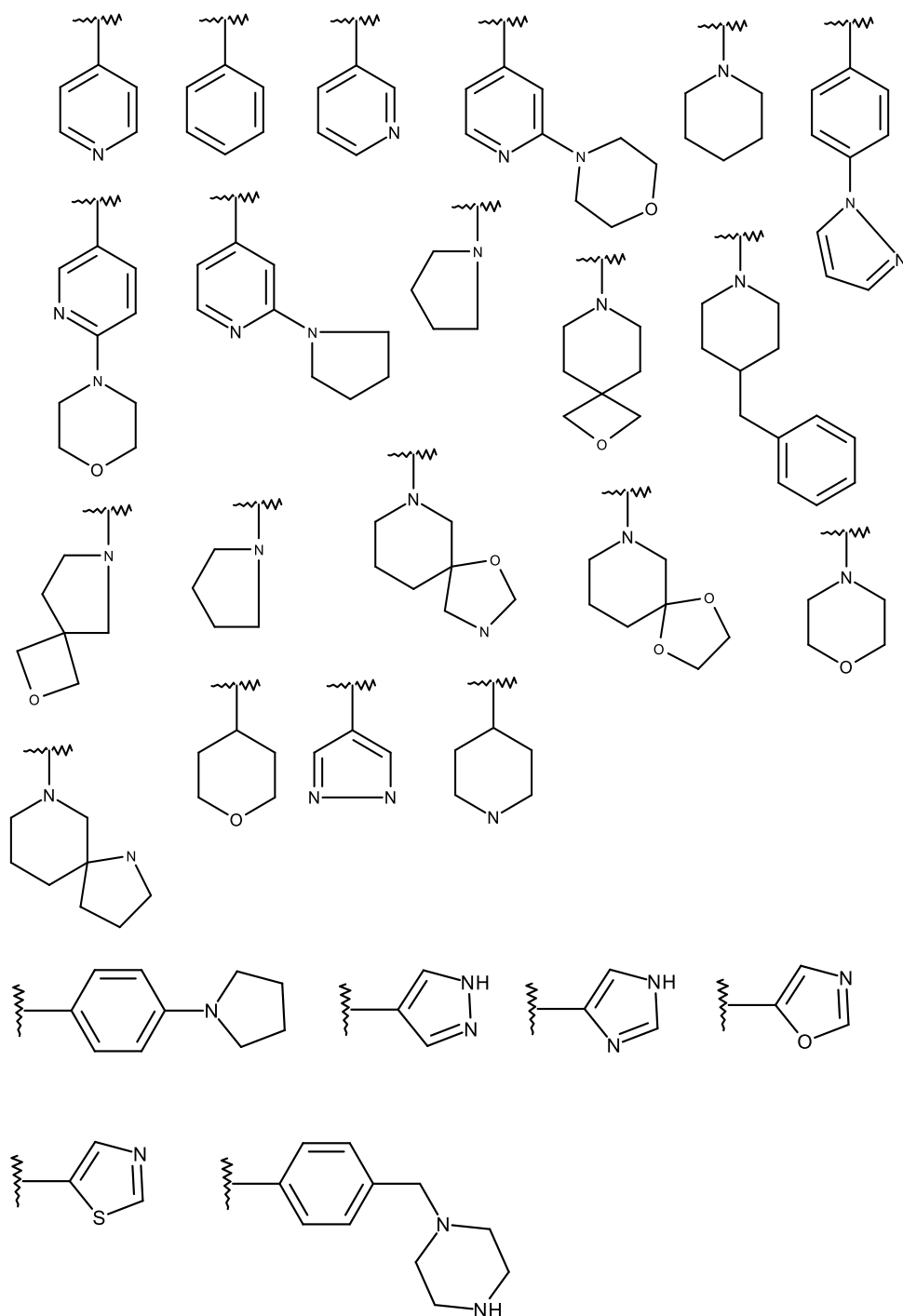
donde

5 Q, Y son independientemente entre sí CH,  
 R<sup>1</sup> es Br o una de las siguientes estructuras:



que no están sustituidas o están mono, di o trisustituidas con R<sup>4</sup>

10 R<sup>2</sup> es una de las siguientes estructuras:



que no están sustituidas o están mono, di o trisustituidas con R<sup>5</sup>

R<sup>3</sup> es OCH<sub>3</sub>,

5 R<sup>4</sup> es H, R<sup>5</sup>, =S, =NR<sup>5</sup>, =O, OH, COOH, Hal, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, o alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C que no está sustituido o está mono, di o trisustituido por R<sup>5</sup> y en el que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>-, -COO-, -CONH-, -NCH<sub>3</sub>CO-,  
 10 -CONCH<sub>3</sub>-, -C≡C- y/o grupos -CH=CH- y/o, además, 1-10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o alquilo cíclico mono o bicíclico con 3-7 átomos de C que no

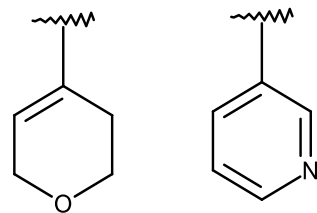
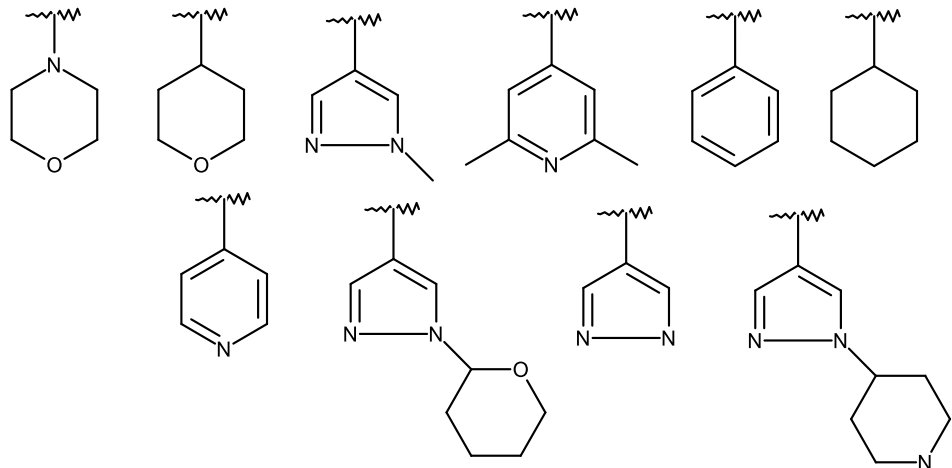
5 están sustituidos o están mono, di o trisustituidos por R<sup>5</sup> y en el que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NRSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>-, -COO-, -CONH-, -NCH<sub>3</sub>CO-, -CONCH<sub>3</sub>-, -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o, además, 1-10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl, o heteroarilo, heterociclilo, arilo y alquilarilo cíclico mono o bicíclico, que contienen 3 a 14 átomos de carbono y 0-4 heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, que no están sustituidos o están mono, di o trisustituidos por R<sup>5</sup>,

10 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente entre sí entre el grupo compuesto por H, =S, =NH, =O, OH, COOH, Hal, NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, CONH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> y alquilo lineal o ramificado con 1-10 átomos de C en los que 1-4 átomos de C pueden estar sustituidos, independientemente entre sí, por grupos O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NCH<sub>3</sub>, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -COO-, -CONH-, -NCH<sub>3</sub>CO-, -CONCH<sub>3</sub>-, -C≡C- y/o grupos -CH=CH- y/o, además, 1-10 átomos de H pueden estar sustituidos por F y/o Cl,

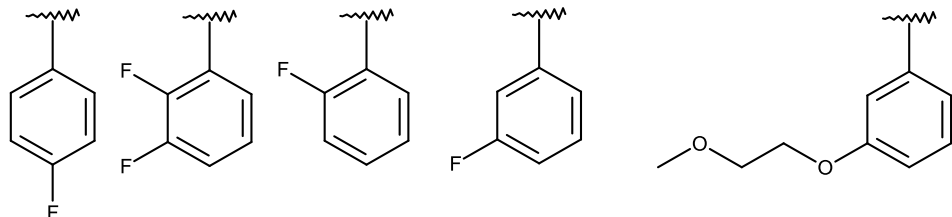
15 Hal es F, C, Br o I,

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> es Br o una de las siguientes estructuras:



20



que no están sustituidas o están mono, di o trisustituidas con R<sup>5</sup>

y donde Q, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados descritos en la reivindicación 1, y las sales, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo compuesto por:

N.º	Nomenclatura IUPAC
2	4-Fluoro-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
3	2-Bromo-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-isonicotinamida
4	2-Bromo-N-(4-bromo-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-isonicotinamida
5	6-Bromo-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-nicotinamida
6	6-Bromo-N-(4-bromo-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-nicotinamida
7	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
8	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-6-morfolin-4-il-nicotinamida
10	4-Clorometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
11	4-Etilaminometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
12	(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
13	4-Aminometil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
15	4-Imidazol-1-ilmetil-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-benzamida
16	(4-Ciclohexil-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
17	N-(4-Ciclohexil-7-metoxi-1H-benzoimidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
21	4-Hidroxi-N-(7-metoxi-4-morfolin-1H-benzoimidazol-2-il)-4-metil-piperidin-1-carboxamida
22	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
23	N-(7-Metoxi-4-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
24	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
26	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-2-morfolin-4-il-isonicotinamida
28	(7-Metoxi-4-fenil-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
29	N-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-6-morfolin-4-il-nicotinamida
30	2-(3-Hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-isonicotinamida
31	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico
32	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico

33	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[3.5]nonano-7-carboxílico
34	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
35	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
36	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
37	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-metoxi-piperidin-1-carboxílico
38	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico
39	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
40	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
41	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
43	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxamida
44	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
45	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
46	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]morfolin-4-carboxamida
47	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
48	4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
49	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(metoximetil)benzamida
50	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
51	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxo-1,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
52	4-(2-Hidroxietil)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxamida
53	3-Butil-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida
54	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-fenoxipiperidin-1-carboxamida
55	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(piridin-3-il)piperidin-1-carboxamida
56	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metilpropil)piperidin-1-carboxamida
57	N-[4-(2,6-Dimetilpiridin-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-(morfolin-4-il)piridin-4-carboxamida
58	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-oxopiperidin-1-carboxamida
60	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
62	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-5-oxo-1,4,9-triazaspiro[5.5]undecano-9-carboxamida
63	4-Fluoro-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
64	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-6-oxaspiro[2.5]octano-1-carboxamida

65	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-{3H-[1,2,3]triazolo[4.5-b]piridin-3-iloxi}pirazin-2-carboxamida
66	Clorhidrato de (clorometil){2-[(1-{[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil}-4-metilpiperidin-4-il)oxi]etil}dimetilazanio
67	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
68	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
69	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
70	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida
71	4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
72	(1S,2S)-2-Bromo-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
73	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-carboxamida
74	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
75	4-Bencil-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida
76	4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
77	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-benzofuran-5-carboxamida
78	4-Hidroxi-N-{7-metoxi-4-[1-(oxan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
79	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
80	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-benzofuran-5-carboxamida
81	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(morfolin-4-il)pirazin-2-carboxamida
83	4-Bencil-4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-carboxamida
84	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,2-oxazol-3-carboxamida
85	N-[7-Metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxamida
86	1-(1-(Cloro-3-hidroxiopropan-2-il)-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida
87	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-6-(morfolin-4-il)piridazin-3-carboxamida
88	4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
89	4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
90	4-[(Dimetilamino)metil]-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
91	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-6-(morfolin-4-il)piridazin-3-carboxamida
92	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(prop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxamida
93	N4-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
94	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida
95	2-Bromo-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida

96	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-4-carboxamida
97	4-[(1H-Imidazol-1-il)metil]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
98	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,3-benzoxazol-5-carboxamida
99	3-Amino-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
100	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
101	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxamida
102	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-(prop-2-in-1-il)piperidin-1-carboxamida
103	4-Bencil-4-hidroxi-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida
104	2-[(3S)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
105	2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
106	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-{2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il}piridin-4-carboxamida
107	2-[(3R)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
108	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxamida
109	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
110	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
111	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
112	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carboxamida
113	(5R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
114	(5S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-7-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
115	(5S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
116	(5R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
117	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
118	2-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
119	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-{2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il}piridin-4-carboxamida
120	2-(4-Fluorofenoxi)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metilpropanamida
121	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-hexahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5-carboxamida
122	2-(3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piridin-4-carboxamida
123	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
124	Ácido 1-[[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil]piperidin-4-carboxílico
125	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
126	N1-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]piperidin-1,4-dicarboxamida

127	4-(Dimetilamino)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
128	4-Hidroxi-N-{7-metoxi-4-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
129	N-[7-Metoxi-4-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
130	Ácido 2-(1-[[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil]piperidin-4-il)acético
131	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(2-metilfenil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
132	Ácido 2-(1-[[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil]piperidin-4-il)acético
133	N4-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
134	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
135	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida
136	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
137	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
138	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
139	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(morfolin-4-il)piridin-2-carboxamida
140	(3R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
141	(3S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(2-metoxietil)pirrolidin-1-carboxamida
142	2-[(3R)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]acetamida
143	2-[(3S)-3-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il]-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]acetamida
144	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
145	4-(4-{2-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-7-il}-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo
146	Ácido 4-[[2-amino-7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-1-il]metil]benzoico
147	(3S)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
148	(3R)-N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxamida
149	(5S)-N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
150	(5R)-N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxamida
151	4-Hidroxi-N-{7-metoxi-4-[1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida
152	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(morfolin-4-il)metil]benzamida
153	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-[(5R)-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il]piridin-4-carboxamida
154	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-[(5S)-2-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7-il]piridin-4-carboxamida
155	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
156	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
157	4-Hidroxi-N-{4-metoxi-7-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il}-4-metilpiperidin-1-carboxamida

158	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-(2-metoxietoxi)piridin-2-carboxamida
159	Ácido 2-(1-[[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil]piperidin-3-il)acético
160	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
161	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
162	N5-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N2,N2-dimetilpiridin-2,5-dicarboxamida
163	4-Hidroxi-N-[4-metoxi-1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
164	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
165	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
167	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
168	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida
169	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
170	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
171	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
172	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
173	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido tiazol-5-carboxílico
174	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico
175	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)but-2-inoico
179	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico
180	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico
181	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin-1-carboxílico
182	[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico
183	(7-Metoxi-4-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
184	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
185	(7-Metoxi-4-morfolin-4-il-1H-benzoimidazol-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
186	2-Dimetilamida 5-[[7-metoxi-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida} del ácido piridin-2,5-dicarboxílico
187	[7-Metoxi-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
188	N-[7-Metoxi-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-morfolin-4-ilmetil-benzamida
189	N-[7-Metoxi-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida
190	[7-Metoxi-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

191	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
192	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-ciclopropil-isoxazol-4-carboxílico
193	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
194	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
195	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
196	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido tiazol-5-carboxílico
197	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico
198	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
199	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico
200	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5-amino-2H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico
201	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico
202	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico
203	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin-1-carboxílico
204	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico
205	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico
206	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico
207	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico
208	[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 2,3-dimetil-3H-imidazol-4-sulfónico
209	1-[7-Metoxi-4-(tetrahidro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-3-tiazol-2-ilmetil-urea
210	N-[7-Metoxi-4-(morfolin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
211	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
212	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
213	1-Ciano-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
214	N5-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N2,N2-dimetilpiridin-2,5-dicarboxamida
215	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
216	N-[4-(Azepan-1-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
217	N-[4-(3-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
218	N-[4-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
219	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida
220	(3R)-3-Metanosulfonil-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida
221	(3S)-3-Fluoro-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida

222	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
223	(3S)-3-(Aminometil)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxamida
224	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
225	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
226	1-Ciano-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
227	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
228	3-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-[(1,3-tiazol-2-il)metil]urea
229	N-[7-[1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
230	4-Hidroxi-N-(4-metoxi-7-[1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
231	4-Hidroxi-N-(4-metoxi-7-[1-(piridina-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
232	N-[7-Metoxi-4-(1-propilciclopropil)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
233	N-[4-(Hexan-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
234	N-[7-Metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
235	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzamida
236	4-Hidroxi-N-(4-metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
237	4-Hidroxi-N-(4-metoxi-7-[1-[(piridin-3-il)metil]-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
238	4-Hidroxi-N-(7-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
239	N-[4-(3-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
240	N4-[4-(3-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
241	4-Hidroxi-N-(4-metoxi-7-[1-(oxolan-3-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
242	N4-[4-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
243	N-[4-(2-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
244	N-[4-Metoxi-1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
245	3-(4-{2-[(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-7-il}-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo
246	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-5-oxopirrolidin-3-carboxamida
247	3-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-[(1,3-tiazol-2-il)metil]urea
248	4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
249	1-[(3R,4S)-4-Fluoropirrolidin-3-il]-3-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]urea
250	4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
251	(3S,4R)-3-Fluoro-4-([7-metoxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]carbamoil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo

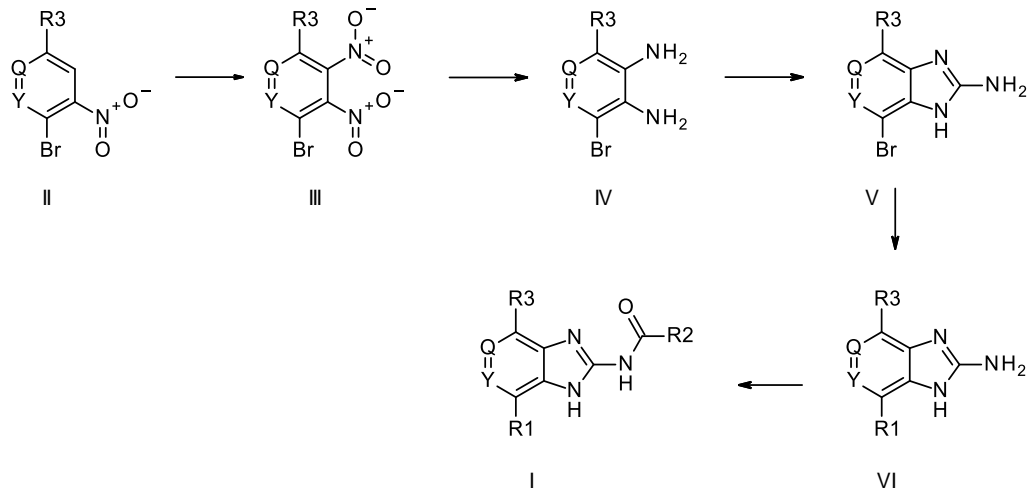
252	N4-[7-Metoxi-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
253	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
254	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida
255	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metil-1H-imidazol-4-carboxamida
256	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
257	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida
258	2-Amino-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1,3-tiazol-5-carboxamida
259	N4-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
260	N-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
261	N4-[4-(2,5-Dihidrofuran-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
262	N4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
263	3-([Dimetil(oxo)-lambda6-sulfaniliden]amino)-N-[7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
264	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
265	N-[7-(3-Fluorofenil)-4-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
266	N-[4-Metoxi-7-(piridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
267	N-[4-Metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
268	N-[4-Metoxi-7-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
269	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida
270	4-Hidroxi-N-(7-metoxi-4-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
271	4-Hidroxi-N-[4-(1H-indazol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
272	4-Hidroxi-N-[4-(1H-indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
273	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
274	4-Hidroxi-N-[7-metoxi-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
275	4-Hidroxi-N-(4-{imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-metilpiperidin-1-carboxamida
277	N4-[5-Fluoro-7-metoxi-4-(oxan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
278	N-(7-Metoxi-4-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il}-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
279	N-[4-(1H-Indazol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
280	N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
281	N-[7-Metoxi-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
282	N-[7-Metoxi-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
283	N-[4-(2,3-Dihidro-1H-indol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida

284	N2-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N5,N5-dimetilpiridin-2,5-dicarboxamida
285	4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)benzamida
286	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida
287	4,4-Difluoro-N-(7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)piperidin-1-carboxamida
288	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida
289	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-carboxamida
290	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-(piridin-4-il)-1H-imidazol-4-carboxamida
291	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida
292	N-[4-(2,3-Dihidro-1H-indol-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxamida
293	N1-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N4-propilbenceno-1,4-dicarboxamida
294	N-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzamida
295	N4-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1-(2-metoxietil)-N1-metilbenceno-1,4-dicarboxamida
296	N1-[2-(Dimetilamino)etil]-N4-(4-metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1-metilbenceno-1,4-dicarboxamida
297	N4-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1-metil-N1-propilbenceno-1,4-dicarboxamida
298	N-(4-Metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-(morfolin-4-carbonil)benzamida
299	N-[4-Metoxi-7-(2-metilpiridin-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
300	N-(5-Ciano-7-metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
301	N-(4-{Imidazo[1,2-a]piridin-7-il}-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
302	N-[4-(1H-Indol-5-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
303	4-Hidroxi-N-[4-(1H-indol-5-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
304	N-[4-(1H-Indol-7-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
305	4-Hidroxi-N-[4-(1H-indol-7-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida
306	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
307	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
308	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
309	N4-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
310	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
311	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
312	N1-(2-Hidroxietil)-N4-(4-metoxi-7-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)benceno-1,4-dicarboxamida
313	N4-[7-Metoxi-4-(1,4-oxazepan-4-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
314	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

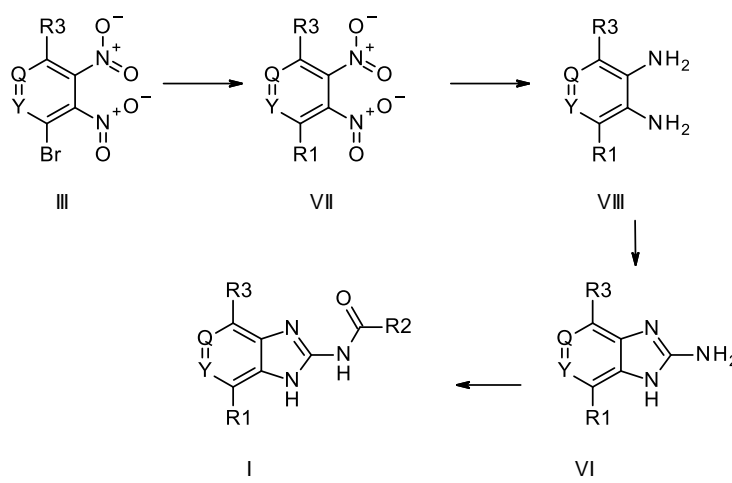
315	N-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
316	N4-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
317	4-(2,5-Dioxopirrolidin-1-il)-N-[4-(4-fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]benzamida
318	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
319	N4-[4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
320	N-[4-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida
321	N-[7-Metoxi-4-(piridin-3-il)-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
322	N-[4-(2,5-Dihidrofuran-3-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
323	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
324	N4-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-dicarboxamida
325	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
326	Carbamato de (4-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-il}morfolin-2-il)metilo
327	Cianato de (1-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-il}piperidin-3-il)metilo
328	Carbamato de (1-{2-[(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carbonil)amino]-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-4-il}piperidin-3-il)metilo
329	N-(7-Metoxi-4-fenil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)-2-oxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxamida
330	N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1H-imidazol-4-carboxamida
331	N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
332	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
333	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxamida
334	N-[4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
335	N-[4-(4-Fluorofenil)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]-4-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzamida
336	N-[4-(1H-Indol-6-il)-7-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida

y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que se caracteriza porque



5 a) un compuesto de fórmula II se somete a una reacción de nitración, seguida de reducción para obtener el compuesto de fórmula IV; un compuesto de fórmula IV se hace reaccionar en una reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula V; un compuesto de fórmula V se hace reaccionar en una reacción de tipo Suzuki para obtener la fórmula VI utilizando un catalizador y una base; un compuesto de fórmula VI se convierte en un compuesto de fórmula VII mediante amidación convencional o condiciones de formación de carbamida para obtener un compuesto de fórmula I y donde Q, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados descritos anteriormente,.



10 b) un compuesto de fórmula III se hace reaccionar con un éster o ácido borónico mediante condiciones de reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula VII o se hace reaccionar con una amina en una reacción de sustitución nucleofílica con elevación de la temperatura para formar un compuesto de fórmula VII; un compuesto de fórmula VII se reduce a un compuesto de la fórmula VIII y se cicla en un compuesto de fórmula VI y, finalmente, reacciona con un compuesto de fórmula I en condiciones convencionales de amidación o carbamida y donde Q, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados descritos anteriormente,.

15 c) la base de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con un ácido, o

20 d) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

5. Preparado farmacéutico que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o las sales, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Preparado farmacéutico según la reivindicación 5 que comprende excipientes y/o adyuvantes adicionales.
7. Preparado farmacéutico que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o las sales, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional de medicamento.
8. Proceso para la preparación de un preparado farmacéutico, caracterizado porque un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se transforman en un forma farmacéutica adecuada junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido.
9. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos.
10. Compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso como medicamento en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad o trastorno hiperproliferativo es cáncer.
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el cáncer se selecciona a partir del grupo compuesto por leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia granulocítica aguda, cáncer de corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, hiperplasia de cuello uterino, cáncer coriónico, leucemia granulocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, trombocitosis esencial, carcinoma genitourinario, glioma, glioblastoma, leucemia de células pilosas, carcinoma de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma pulmonar, linfoma, carcinoma carcinoide maligno, hipercalcemia maligna, melanoma maligno, insulinoma pancreático maligno, carcinoma medular de tiroides, melanoma, mieloma múltiple, micosis fungoide, leucemia mieloide y linfocítica, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar no microcítico, sarcoma osteogénico, carcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, policitemia vera, carcinoma cerebral primario, macroglobulinemia primaria, cáncer de próstata, cáncer de células renales, rhabdomyosarcoma, cáncer de piel, cáncer pulmonar microcítico, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de tiroides y tumor de Wilms.
13. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad o trastorno hiperproliferativo se selecciona a partir del grupo compuesto por degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Crohn, cirrosis, enfermedades relacionadas con inflamación crónica, retinopatía diabética proliferativa, vitreorretinopatía proliferativa, retinopatía del prematuro, granulomatosis, hiperproliferación inmunitaria asociada con trasplante de órgano o tejido y enfermedad o trastorno inmunoproliferativo seleccionado a partir del grupo compuesto por enfermedad intestinal inflamatoria, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperproliferación vascular secundaria a hipoxia retiniana y vasculitis.
14. Compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad o trastorno infeccioso se selecciona a partir del grupo compuesto por
- a) enfermedades infecciosas inducidas por virus, que están causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flavivirus y/o adenovirus donde los retrovirus se seleccionan entre lentivirus u oncorretrovirus, donde el lentivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VIH-1, VIH-2, VIF, VIB, VIS, VIHS, VAEC, VMV y VAIE, y el oncorretrovirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HTLV-I, HTLV-II y VLB, el hepadnavirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHB, GSHV y WHV, el herpes virus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHS I, VHS II, EBV, VZV, HCMV o VHH 8 y el flavivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HCV, virus del Nilo Occidental y de la fiebre amarilla,
- b) enfermedades infecciosas bacterianas causadas por una bacteria Gram-positiva donde la bacteria Gram-positiva se selecciona a partir del grupo compuesto por estafilococos susceptibles y resistentes a meticilina (incluidos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococ-*

- 5 *cus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus* y estafilococos coagulasa negativos), *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad intermedia a glucopéptidos (GISA), estreptococos susceptibles y resistentes a penicilina (incluidos *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis* y estreptococos del grupo C [GCS], estreptococos del grupo G [GGS] y estreptococos viridans), enterococos (incluidas cepas susceptibles y resistentes a vancomicina como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Chlamydia* spp. (incluida *C. pneumoniae*) y *Mycobacterium tuberculosis*,
- 10 c) enfermedades infecciosas bacterianas que están causadas por bacterias Gram-negativas donde las bacterias Gram-negativas se seleccionan a partir del grupo compuesto por el género *Enterobacteriaceae*, que incluye *Escherichia* spp. (incluida *Escherichia coli*), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., el género *Pseudomonas* (incluida *P. aeruginosa*), *Moraxella* spp. (incluida *M. catarrhalis*),
- 15 *Haemophilus* spp. y *Neisseria* spp.,
- d) enfermedades infecciosas inducidas por parásitos intracelulares activos seleccionados a partir del grupo compuesto por el filo *Apicomplexa*, o *Sarcomastigophora* (incluidos *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* o *Theileria*), *Cryptosporidia*, *Sacrocytista*, *Amoebia*, *Coccidia* y *Trichomonadia*.
- 20 15. Set (kit) compuesto por envases independientes de
- a) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y/o las sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- b) una cantidad eficaz de un compuesto activo adicional de un medicamento.

25