



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 477 583**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2010 E 10798323 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2516415**

(54) Título: **Compuestos de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína IV**

(30) Prioridad:

**22.12.2009 US 288918 P
05.11.2010 US 410476 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2014

(73) Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE y
ABBVIE INC. (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**KLING, ANDREAS;
JANTOS, KATJA;
MACK, HELMUT;
MÖLLER, ACHIM;
HORNBARGER, WILFRIED;
BACKFISCH, GISELA;
LAO, YANBIN y
NIJSEN, MARJOLEEN**

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 477 583 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carboxamida y su uso como inhibidores de calpaína IV

5 La presente invención se refiere con compuestos de carboxamida novedosos y su uso para la elaboración de un medicamento. Los compuestos de carboxamida son inhibidores de calpaína (cisteína proteasas dependientes de calcio). Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de dichos compuestos de carboxamida para tratar un trastorno asociado con una actividad elevada de calpaína.

10 Las calpaínas son enzimas proteolíticas intracelulares del grupo de cisteína proteasas y se encuentran en muchas células. La enzima calpaína se activa por una concentración alta de calcio, debiendo distinguirse entre la calpaína I o μ -calpaína, que se activa por concentraciones μ -molares de iones calcio, y la calpaína II o m-calpaína, que se activa por concentraciones m-molares de iones calcio. Actualmente, también se proponen otras isoenzimas de la calpaína (M. E. Saez *et al.*; *Drug Discovery Today* 2006, 11 (19/20), páginas 917-923; K. Suzuki *et al.*, *Biol. Chem. Hoppe-Seiler*, 1995, 376 (9), páginas, 523-9).

15 Las calpaínas desempeñan un importante papel en diversos procesos fisiológicos. Dichos procesos incluyen la ruptura de diferentes proteínas reguladoras tales como la proteína quinasa C, proteínas citoesqueléticas tales como MAP 2 y espectrina y proteínas musculares, degradación de proteínas en artritis reumatoide, proteínas en la activación de plaquetas, metabolismo de neuropéptidos, proteínas en mitosis y otros cuyo listado figura en: M. J. Barrett *et al.*, *Life Sci.* 1991, 48, páginas 1659-69; K. Wang *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.* 1994, 15, páginas 412-419.

20 25 Se han medido niveles altos de calpaína en diversos procesos fisiopatológicos, por ejemplo: isquemias cardíacas (por ejemplo infarto de miocardio), de riñón, de pulmón, de hígado o del sistema nervioso central (por ejemplo accidente cerebrovascular), inflamaciones, distrofias musculares, cataratas oftalmológicas, diabetes, trastornos de VIH, lesiones al sistema nervioso central (por ejemplo traumatismo cerebral), enfermedades de Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis múltiple, etc. (véase K. K. Wang, citado anteriormente) y enfermedades infecciosas tales como malaria (I. M. Medana *et al.*, *Neuropath. and Appl. Neurobiol.* 2007, 33, páginas 179-192). Se presume que hay una conexión entre dichas enfermedades y los niveles intracelulares de calcio elevados de manera general o persistente. Esto hace que se hiperactiven los procesos dependientes del calcio y ya no estén sujetos al control fisiológico normal. La correspondiente hiperactivación de las calpaínas también puede desencadenar procesos fisiopatológicos.

30 35 40 45 50 Por esta razón, se postuló que los inhibidores de calpaína podrían ser útiles para tratar dichas enfermedades. Este postulado fue confirmado por una diversidad de investigaciones. Por lo tanto, Seung-Chyul Hong *et al.*, *Stroke* 1994, 25 (3), páginas 663-669, y R. T. Bartus *et al.*, *Neurological Res.* 1995, 17, páginas 249-258, demostraron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto neuroprotector en deterioros neurodegenerativos agudos o isquemias tales como los que se observan después de un accidente cerebrovascular. K. E. Saatman *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, páginas 3428-3433 describen que después de traumatismos cerebrales experimentales, los inhibidores de calpaína también mejoraban la recuperación de los déficits del rendimiento de la memoria y los deterioros neuromotores. C. L. Edelstein *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, páginas 7662-6, descubrieron que los inhibidores de calpaína tienen un efecto protector sobre los riñones dañados por hipoxia. Yoshida, Ken Ischi *et al.*, *Jap. Circ. J.* 1995, 59 (1), páginas 40-48, señalaron que los inhibidores de calpaína tienen efectos favorables después de daño cardíaco producido por isquemia o reperfusión. El inhibidor de calpaína BDA-410 demoró el avance de una infección de malaria en un modelo de ratón de patogénesis de malaria como se demuestra en X. Li *et al.*, *Mol. Biochem. Parasitol.* 2007, 155 (1), páginas 26-32.

55 Estudios más recientes han demostrado en animales transgénicos para calpastatina que la expresión del inhibidor natural de calpaína atenúa significativamente los efectos fisiopatológicos de la calpaína activada en la glomerulonefritis experimental como demostraron J. Peltier *et al.*, *J A. Soc Nephrol* 2006, 17, páginas 3415-3423, en la remodelación cardiovascular en la hipertensión inducida por angiotensina II, en la transmisión sináptica deteriorada en el síndrome miasténico congénito del canal lento como demostraron Groshong JS *et al.*, *J Clin Invest* 2007, 117 (10), páginas 2903-2912, en la fragmentación excitotóxica de ADN a través de rutas mitocondriales como demostraron J. Takano *et al.*, *J Biol Chem* 2005, 280 (16) páginas 16175-16184, y en los procesos necróticos de la musculatura distrófica como demostraron M J Spencer *et al.*, *Hum Mol Gen*, 2002, 11(21), páginas 2645-2655.

60 65 En años recientes se ha mostrado que tanto la función como el metabolismo de varias proteínas importantes relacionadas con el desarrollo del mal de Alzheimer están modulados por la calpaína. Diversas influencias externas tales como, por ejemplo, excitotoxinas, estrés oxidativo o bien la acción de la proteína amiloide causan la hiperactivación de la calpaína en la célula nerviosa, causando, como cascada, una alteración de la regulación de la quinasa cdk5 específica para el CNS y posteriormente una hiperfosforilación de la proteína denominada tau. Aunque en realidad la tarea de la proteína tau consiste en estabilizar los microtúbulos y por lo tanto el citoesqueleto, la tau fosforilada ya no puede completar esta función; el citoesqueleto se colapsa, empeora el transporte axonal de materia y por lo tanto la célula nerviosa finalmente degenera (G. Patrick *et al.*, *Nature* 1999, 402, páginas 615-622; E. A. Monaco *et al.*; *Curr. Alzheimer Res.* 2004, 1 (1), páginas 33-38). La acumulación de tau fosforilada conduce además

a la formación de los denominados ovillos neurofibrilares (NFT) que, junto con las bien conocidas placas amiloides, representan una característica patológica del mal de Alzheimer. También se observan cambios similares en la proteína tau, denominándose en general tauopatías a tales características importantes, en otros trastornos (neuro)degenerativos tales como, por ejemplo, después de un accidente cerebrovascular, inflamaciones del cerebro, Parkinsonismo, en la hidrocefalia de presión normal y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

5 La participación de la calpaína en los procesos neurodegenerativos se ha demostrado en ratones transgénicos con la ayuda de la calpastatina, un inhibidor específico y natural de las calpaínas (Higuchi *et al.*; *J. Biol. Chem.*, 2005, 280 (15), páginas 15229-15237). Con la ayuda de un inhibidor de calpaína fue posible reducir considerablemente las 10 señales clínicas de encefalomielitis autoinmune aguda en un modelo de esclerosis múltiple en ratón (F. Mokhtarian *et al.*; *J. Neuroimmunology* 2006, Vol. 180, páginas 135-146). También se ha mostrado que los inhibidores de calpaína por un lado bloquean la degeneración de neuronas inducida por A β (Park *et al.*; *J. Neurosci.* 2005, 25, páginas 5365-5375), y además reduce la liberación del precursor de la proteína β -amiloido (β APP) (J. Higaki *et al.*, *Neuron*, 1995, 14, pp. 651-659). Con estos antecedentes, los inhibidores de calpaína con suficiente disponibilidad en 15 el SNC representan un novedoso principio terapéutico para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en general y también del mal de Alzheimer en particular.

Asimismo, los inhibidores de calpaína inhiben la liberación de interleuquina-1 α (N. Watanabe *et al.*, *Cytokine* 1994, 6(6), páginas 597-601). También se ha descubierto que los inhibidores de calpaína muestran efectos citotóxicos 20 sobre células tumorales (E. Shiba *et al.* *20th Meeting Int. Ass. Breast Cancer Res.*, Sendai Jp, 1994, 25-28 de septiembre., *Int. J. Oncol. S(Supl.)*, 1994, 381).

Sólo recientemente se ha detectado la participación de la calpaína en los trastornos de VIH. Así, se ha demostrado 25 que la neurotoxicidad inducida por VIH está mediada por la calpaína (O'Donnell *et al.*; *J. Neurosci.* 2006, 26 (3), páginas 981-990). También se ha mostrado la participación de la calpaína en la replicación del VIH (Teranishi *et al.*; *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2003, 303 (3), páginas 940-946).

30 Las investigaciones recientes indican que la calpaína desempeña un papel en la denominada nocicepción, la percepción del dolor. Los inhibidores de calpaína mostraron un marcado efecto beneficioso en diversos modelos de dolor con relevancia preclínica, por ejemplo en la hiperalgesia inducida por calor en ratas (Kunz *et al.*; *Dolor* 2004, 110, páginas, 409-418), en la neuropatía inducida por Taxol (Wang *et al.*; *Brain* 2004, 127, páginas, 671-679) y en los procesos inflamatorios agudos y crónicos (Cuzzocrea *et al.*; *American Journal of Pathology* 2000, 157 (6), páginas 2065-2079).

35 La participación de la calpaína en el desarrollo de enfermedades renales, tales como enfermedades renales crónicas, por ejemplo nefropatía diabética, también se ha demostrado recientemente. Así, Y. Shi *et al.* han demostrado en modelos animales que el inhibidor natural de calpaína, calpastatina, se regula negativamente durante la reperfusión-isquemia renal (*Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2000, 279, páginas 509-517). Además, A. Dnyanmote *et al.*, *Toxicology and Applied Pharmacology* 2006, 215, páginas 146-157, han mostrado que la inhibición de calpaína por 40 sobreexpresión de calpastatina reduce el avance de lesión renal inducida por DCVC en un modelo de insuficiencia renal aguda. Además, Peltier *et al.* han demostrado que la activación y secreción de calpaína promueve la lesión glomerular en la glomerulonefritis experimental (*J. Am. Soc. Nefrol.* 2006, 17, páginas 3415-3423). También se ha demostrado que los inhibidores de calpaína reducen la disfunción renal y las lesiones causadas por isquemia-reperfusión renal y por consiguiente puede ser de utilidad para mejorar la tolerancia del riñón contra una lesión renal 45 asociada con una cirugía aortovascular o un transplante renal (P. Chatterjee *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 2005, 7, páginas 1121-1131).

50 La calpaína también se ha identificado como un mediador central esencial para la actividad parasitaria. Los parásitos, tales como *Plasmodium falciparum* y *Toxoplasma gondii*, aprovechan las calpaínas de la célula huésped para facilitar el escape de la vacuola parasitófaga intracelular y/o la membrana plasmática del huésped. La inhibición de la calpaína-1 en eritrocitos hipotómicamente lisados y resellados impidió el escape de parásitos de *P. falciparum*, que se restableció por adición de calpaína-1 purificada. De manera similar, se bloqueó el egreso eficiente de *T. gondii* de fibroblastos de mamífero ya sea mediante supresión mediada por ARN de interferencia pequeño o supresión genética de la actividad de calpaína y se pudo restablecer por complementación genética (D. Greenbaum *et al.*, *Science* 324, 794 (2009)). Dado que los parásitos que no pueden escapar de sus células huésped no pueden proliferar, esto podría sugerir una estrategia para una terapéutica antiparasitaria. Se ha demostrado que la inhibición farmacológica de calpaína ejerce actividad antimálarica, y por ende representa una nueva estrategia como estrategia antiparasitaria, tal como en el caso de las enfermedades causadas por infecciones por protistas, como malaria o toxoplasmosis (Li *et al.*, *Mol Biochem Parasitol.*, 2007; 155(1): 26-32; Jung *et al.*, *Archives of Pharmacol Research* 60 (2009), 32(6), 899-906, Chandramohanadas *et al.*, *Science* (2009), 324, 794).

65 Otras aplicaciones posibles de los inhibidores de calpaína se describen con detalle en: M. Pietsch *et al.*, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10, 270-293; M.E. Saez *et al.*; *Drug Discovery Today* 2006, 11 (19/20), páginas 917-923; N. O. Carragher, *Curr. Pharm. Design* 2006, 12, páginas 615-638; K. K. Wang *et al.*; *Drugs of the Future* 1998, 23 (7), páginas 741-749; y *Trends in Pharmacol. Sci.* 1994, 15, páginas 412-419.

Con los inhibidores de calpaína descritos hasta la fecha, se puede distinguir en general entre inhibidores irreversibles y reversibles, e inhibidores peptídicos y no peptídicos.

- 5 Habitualmente, los inhibidores irreversibles son sustancias alquilantes. Los mismos tienen la desventaja de que en primer lugar reaccionan de manera no selectiva y/o son inestables en el cuerpo. Por lo tanto, los inhibidores correspondientes con frecuencia muestran efectos secundarios no deseados, tal como toxicidad, y por lo tanto su aplicación está muy restringida. Los inhibidores irreversibles incluyen, por ejemplo, epóxidos tales como E64, α -halocetonas y disulfuros.
- 10 Una gran cantidad de los inhibidores reversibles de calpaína conocidos son aldehídos peptídicos derivados en particular de di o tripéptidos tales como, por ejemplo, Z-Val-Fe-H (MDL 28170). También se han descrito derivados y profármacos derivados estructuralmente de aldehídos, en especial los correspondientes acetales y hemiacetales (por ejemplo hidroxitetrahidrofuranos, hidroxioxazolidinas, hidroximorfolinas, etc.), pero también iminas o hidrazonas. Sin embargo, en condiciones fisiológicas, los aldehídos peptídicos y los compuestos relacionados habitualmente 15 tienen la desventaja de que con frecuencia son inestables, debido a su reactividad, se metabolizan rápidamente y son propensos a reacciones inespecíficas que también pueden causar efectos tóxicos (J. A. Fehrentz y B. Castro, *Synthesis* 1983, páginas 676-78).
- 20 En los últimos años, se han descrito diversas carboxamidas no peptídicas con una función β -ceto en el resto amina y que inhiben la calpaína. Así, el documento de Patente WO 98/16512 describe derivados de ácido 3-amino-2-oxocarboxílico cuyo grupo amino está amidado con un compuesto de ácido 4-piperidinacarboxílico. El documento de Patente WO 99/17775 describe compuestos similares que se amidan con un ácido quinolinacarboxílico. Los documentos de Patente WO 98/25883, WO 98/25899 y WO 99/54294 describen derivados de ácido 3-amino-2-oxocarboxílico cuyo grupo amino está amidado con un ácido benzoico sustituido. El documento de Patente WO 25 99/61423 describe derivados de ácido 3-amino-2-oxocarboxílico cuyo grupo amino está amidado con un ácido carboxílico aromático que lleva un residuo de tetrahidroquinolina/isoquinolina y de 2,3-dihidroindol/isoindol. Se describen compuestos similares en los que el residuo de ácido carboxílico aromático contiene un radical heterocicloalquilo o un radical (hetero)arilo que está unido opcionalmente por medio de un conector en los documentos de Patente WO 99/54320, WO 99/54310, WO 99/54304 y WO 99/54305. Asimismo, el documento de 30 Patente WO 08/080969 describe nicotinamidas de derivados de ácido 3-amino-2-oxocarboxílico que en la posición 2 del anillo de piridina están unidos a un pirazol sustituido por medio de un átomo de nitrógeno. El documento de Patente WO 03/080182 describe el uso de las amidas mencionadas anteriormente en el tratamiento de enfermedades pulmonares. Los inhibidores de calpaína no peptídicos mencionados en el mismo también presentan 35 diversas desventajas, en particular una selectividad baja o ausente con respecto a las cisteína proteasas relacionadas, como por ejemplo diversas catepsinas, y asimismo posiblemente presentan efectos secundarios no deseados.

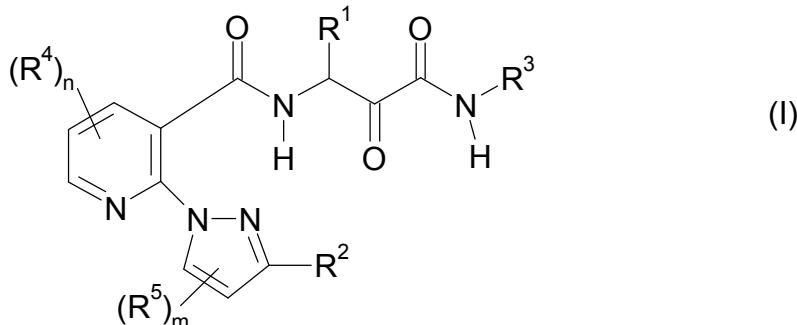
Los documentos de Patente WO 07/016589 y WO 08/106130 describen derivados de ácido 2-oxocarboxílico que contienen un grupo 2-pirrolidinacarboxilamido *N*-acilado en la posición 3. También se divulga su uso para el 40 tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C.

Se ha demostrado que las carboxamidas que comprenden un resto α -cetoamida en el componente amina, en particular las que se describen en el documento de Patente WO 08/080969, son inhibidores de calpaína altamente eficaces y selectivos. Sin embargo, como descubrieron los inventores de la presente invención, en algunos casos 45 tienen una estabilidad citosólica limitada, concretamente en seres humanos, dando como resultado posiblemente su eliminación prematura del citosol. Como consecuencia, posiblemente la farmacocinética de estos compuestos puede ser insuficiente.

50 Se cree que la degradación citosólica de dichos compuestos de carboxamida que tienen un resto α -cetoamida está causada principalmente por reducción metabólica de la función carbonilo en la posición α . La reducción del carbonilo es un paso importante en la Fase I del metabolismo de fármacos que contienen carbonilo por conversión de restos aldehído, cetona o quinona en alcoholes para facilitar la eliminación por conjugación con la Fase II o excreción directa (M.J.C. Rosemond y J. S. Walsh: "Human carbonyl reduction pathways and a strategy for their study *in vitro*", *Drug Metabolism Reviews*, 2004, 36, 335-361). Las actividades reductoras de carbonilo en seres humanos son 55 ubicuas, estando presentes en muchos tejidos incluyendo en hígado, pulmón, cerebro, corazón, riñón y sangre. Se han caracterizado múltiples enzimas reductoras de carbonilo humanas, incluyendo deshidrogenasas/reductasas de cadena media (MDR) y de cadena corta (SDR), aldo-cetoreductasas (AKR) y quinona reductasas (QR), la mayoría de las cuales está presente en los citosoles de hígado, excepto por algunos miembros de la familia SDR que se encuentran en microsomas y mitocondrias de hígado como se describe en F. Hoffmann y E. Maser: "Carbonyl 60 reductases and pluripotent hydroxysteroid dehydrogenases of the shortchain dehydrogenases/reductases superfamily", *Drug Metabolism Reviews* 2007, 39, 87-144.

65 La presente invención se basa entonces en el objeto de proporcionar compuestos que inhiben calpaína con gran afinidad y selectividad. Se pretende además que los compuestos presenten una mayor estabilidad citosólica en células humanas, tales como hepatocitos, y en consecuencia una mejor farmacocinética.

Este y otros objetivos se alcanzan con los compuestos de carboxamida de fórmula general I que se describen a continuación, las sales farmacéuticamente adecuadas, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de los mismos:



5

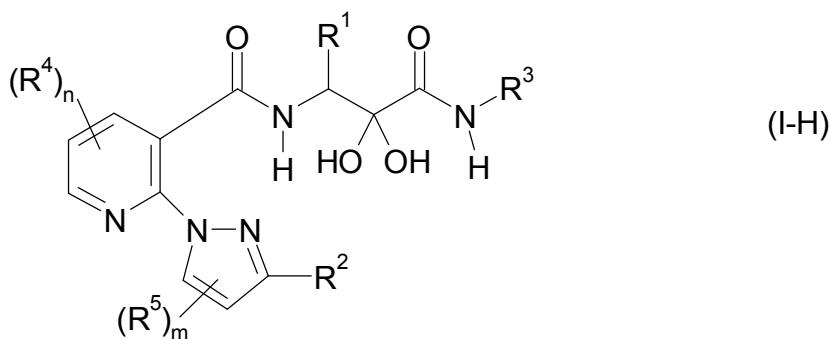
en la que

- R¹ es alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a},
 10 cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, donde un grupo CH₂ en el resto cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede estar reemplazado por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el resto cicloalquilo puede tener además 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b},
 15 arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₆, aril-alquenilo C₂-C₆, hetaril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquenilo C₂-C₆, donde arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados puede no estar sustituido o tener 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c}, donde
 R^{1a} se selecciona de forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH₂COOH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, COOR^{a1}, CONR^{a2}R^{a3}, SO₂NR^{a2}R^{a3}, -NR^{a2}-SO₂-R^{a4}, NR^{a2}-CO-R^{a5}, SO₂-R^{a4} y NR^{a6}R^{a7},
 20 R^{1b} se selecciona de forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH₂COOH, halógeno, fenilo que opcionalmente tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d},
 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, donde los restos alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, COOR^{b1}, CONR^{b2}R^{b3}, SO₂NR^{b2}R^{b3}, NR^{b2}-SO₂-R^{b4}, NR^{b2}-CO-R^{b5}, SO₂-R^{b4} y NR^{b6}R^{b7},
 25 además dos radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo alquílico C₁-C₄, o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C adyacentes de cicloalquilo pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos también un anillo de benceno,
 R^{1c} se selecciona de forma independiente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO₂, NH₂, CN, COOH, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₆, donde los restos alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a},
 30 cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₇, donde el resto cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b},
 arilo, hetarilo, O-ariilo, O-CH₂-ariilo, donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en el resto arilo o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d}, COOR^{c1}, CONR^{c2}R^{c3}, SO₂NR^{c2}R^{c3}, NR^{c2}-SO₂-R^{c4}, NR^{c2}-CO-R^{c5}, SO₂-R^{c4}, -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y
 O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6; donde
 R^{a1}, R^{b1} y R^{c1} son de forma independiente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d},
 40 R^{a2}, R^{b2} y R^{c2} son de forma independiente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, y
 45 R^{a3}, R^{b3} y R^{c3} son de forma independiente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d}, o los dos radicales R^{a2} y R^{a3}, o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales idénticos o diferentes del grupo de O, N, S

		como miembros del anillo
5		R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son de forma independiente entre sí alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y
10		R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen de forma independiente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} .
15		R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son de forma independiente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , SO_2 -alquilo C_1-C_6 , arilo, hetarilo, O-ariilo, OCH_2 -ariilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetaril-alquilo C_1-C_4 , CO-ariilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C_1-C_4), CO-(hetaril-alquilo C_1-C_4), CO-O-ariilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C_1-C_4), CO-O-(hetaril-alquilo C_1-C_4), SO_2 -ariilo, SO_2 -hetarilo, SO_2 -(aril-alquilo C_1-C_4) o SO_2 -(hetaril-alquilo C_1-C_4), donde arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y
20		R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son de forma independiente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales idénticos o diferentes del grupo de O, N y S como miembros del anillo, o dos radicales R^{1b} o dos radicales R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los que están unidos un carbociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de O, N y S como miembros del anillo;
25		R^{1d} se selecciona entre halógeno, OH, SH, NO_2 , COOH, $C(O)NH_2$, CHO, CN, NH_2 , OCH_2COOH , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , CO-alquilo C_1-C_6 , CO-O-alquilo C_1-C_6 , NH-alquilo C_1-C_6 , $NHCO$, $NH-C(O)alquilo$ C_1-C_6 , y SO_2 -alquilo C_1-C_6 ;
30	R^2	es cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , donde un grupo CH_2 en el resto cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el resto cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} ; arilo, O-ariilo, O- CH_2 -ariilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_6 , aril-alquenilo C_2-C_6 , hetaril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alquenilo C_2-C_6 , donde arilo y hetarilo en los últimos 8 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2c} idénticos o diferentes; donde
35		R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{2c} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;
40	R^3	es alquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , donde el resto cicloalquilo o heterocicloalquilo de los últimos 3 radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{xb} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , donde alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, en los últimos 3 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} ;
45		donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} o dos radicales R^{xd} que están unidos a átomos de carbono adyacentes de arilo o hetarilo pueden formar un anillo de benceno condensado que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C_1-C_4 haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ;
50	R^4 y R^5	se seleccionan de forma independiente entre sí entre halógeno, NH_2 , CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , O- CF_3 , O- CHF_2 , O- CH_2F , COOH, OCH_2COOH , alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 -alquilo C_1-C_2 , alquiltio C_1-C_2 , CH_2NRR' , donde R y R' se seleccionan de forma independiente entre sí entre hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ;
55	m	es 0, 1 o 2; y
60	n	es 0, 1 o 2,
65		donde R^3 también puede ser metilo o etilo, si R^2 es cicloalquilo C_3-C_7 o cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , donde un grupo CH_2 en el resto cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede reemplazarse por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el resto cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} .

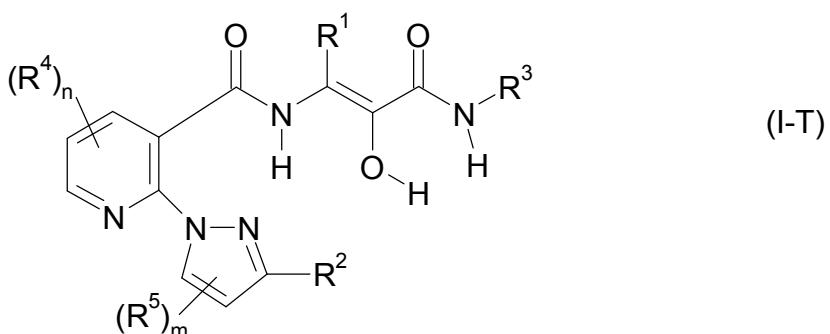
Por lo tanto, la presente invención se refiere a los compuestos de carboxamida de la fórmula general I, a sus tautómeros, los hidratos de los mismos, las sales de los compuestos de carboxamida I farmacéuticamente adecuadas, los profármacos de I y las sales de los profármacos, tautómeros o hidratos de I farmacéuticamente adecuadas.

- 5 Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, sus profármacos, sus hidratos y sus tautómeros inhiben eficazmente la calpaína aún a concentraciones bajas. Se distinguen además por una gran selectividad con relación a la inhibición de la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas, tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L y catepsina S, y por su mayor estabilidad contra la degradación citosólica.
- 10 Por lo tanto, los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I, sus sales, sus profármacos, sus hidratos y sus tautómeros son particularmente apropiados para tratar trastornos y afecciones en seres vivos, en especial en seres humanos, que están asociados con una actividad elevada de calpaína.
- 15 Por lo tanto, la invención también se refiere al uso de compuestos de carboxamida de la fórmula I, sus tautómeros, sus hidratos, sus profármacos y sus sales farmacéuticamente adecuadas en la elaboración de un medicamento, en particular de un medicamento adecuado para el tratamiento de un trastorno o una afección asociada con una actividad elevada de calpaína.
- 20 La invención se refiere además a un medicamento, en particular a un medicamento que es apropiado para el tratamiento de un trastorno o una afección asociada con una actividad elevada de calpaína. El medicamento comprende al menos un compuesto de carboxamida de la fórmula I, descrito en el presente documento, tautómero, hidrato o un profármaco del compuesto I, o una sal farmacéuticamente adecuada del compuesto I o del tautómero, hidrato o un profármaco de I.
- 25 La presente invención también se refiere al siguiente compuesto de carboxamida: N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida, sus estereoisómeros (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida y (2S)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida, así como mezclas de estos estereoisómeros, 2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-[3-hidroxi-4-(metilamino)-4-oxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida, (2R)-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-[3-hidroxi-4-(metilamino)-4-oxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida, (2S)-2-(3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-[3-hidroxi-4-(metilamino)-4-oxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida, así como mezclas de estos estereoisómeros, y los tautómeros de los mismos, los hidratos de los mismos, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.
- 30
- 35 Este compuesto de carboxamida, sus sales, profármacos, hidratos y tautómeros, al igual que los compuestos de la fórmula I, inhiben eficazmente la calpaína aún a concentraciones bajas. Se distingue además por una gran selectividad con relación a la inhibición de la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas, tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L y catepsina S, y por su mayor estabilidad contra la degradación citosólica. Por ello, estos compuestos de carboxamida son particularmente adecuados para el tratamiento de trastornos y afecciones en criaturas, en especial en criaturas humanas, asociados con una actividad elevada de calpaína. Por ello la invención también se refiere al uso de estos compuestos de carboxamida, sus tautómeros, sus hidratos y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la elaboración de un medicamento, en particular de un medicamento adecuado para el tratamiento de un trastorno o una afección que está asociada con una actividad elevada de calpaína según se describe en el presente documento para los compuestos de la fórmula I. Con respecto a los tautómeros, los hidratos, las sales farmacéuticamente adecuadas o los profármacos, se hace referencia a los compuestos de la fórmula I.
- 40
- 45
- 50 Los compuestos de carboxamida de la fórmula I pueden estar presentes en la forma de la α -cetoamida, como se muestra en la fórmula I. Como alternativa, también pueden estar presentes en la forma de un hidrato, es decir el grupo ceto en la posición α con relación al resto amida en el componente amina se transforma en dos grupos hidroxí geminales, como se muestra en la siguiente fórmula I-H. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n en la fórmula I-H tienen los significados que se mencionaron previamente.



En presencia de agua, en especial en condiciones fisiológicas, habitualmente tanto la forma de α -cetoamida como la forma de hidrato están presentes en una mezcla.

- 5 Cuando en las siguientes fórmulas y descripciones solamente se indica la forma α -cetoamida, se pretende incluir también el hidrato y mezclas de los mismos con la forma de α -cetoamida a menos que se indique lo contrario. Los hidratos y las formas de α -cetoamida son igualmente apropiados como inhibidores de calpaína.
- 10 Los compuestos de carboxamida de la fórmula I de la invención también pueden formar tautómeros que son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína. Los ejemplos particulares de tautómeros que se pueden mencionar son los compuestos de la fórmula I-T:



- 15 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m$ y n en la fórmula I-T tienen los significados que se mencionaron previamente.
- Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula I también pueden formar hemiacetales, hemicetales, acetales o cetales con alcanoles. Estos compuestos son igualmente adecuados como inhibidores de calpaína ya que son profármacos de los compuestos I. Por lo tanto, los compuestos donde uno o ambos grupos hidroxi geminales que se muestran en la fórmula I-H comprenden un radical derivado de un alanol, y en especial alcoxi C_1-C_6 , también se pueden usar de acuerdo con la invención.
- 20 El término profármaco, según se usa en el presente documento y en las reivindicaciones se refiere a un compuesto que se transforma en condiciones metabólicas en un compuesto de la fórmula I. Además de los hemiacetales, hemicetales, acetales y cetales, los profármacos de los compuestos I incluyen los compuestos de la fórmula I, donde el átomo de oxígeno del grupo ceto en la posición α con respecto al resto amida está reemplazado por un grupo $O-Alq-O, S-Alq-O$ o $S-Alq-S$, donde Alq es alcanodiilo C_2-C_5 lineal, que puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C_1-C_4 o halógeno, donde los ejemplos de dichos grupos incluyen $O(CH_2)_2O, O(CH_2)_5O, O(CH_2)_4O, S(CH_2)_2O, S(CH_2)_5O, S(CH_2)_4O$, etc. Otros profármacos de los compuestos I incluyen los compuestos de la fórmula I, donde el grupo ceto en la posición α con respecto al resto amida está reemplazado por un grupo $C=NR^6$, donde R^6 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄, alqueniloxi C₂-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquiloxi C₁-C₄. En condiciones metabólicas, los profármacos mencionados previamente se transforman en los correspondientes compuestos de α -cetoamida de la fórmula I o en los correspondientes hidratos de la fórmula I-H. Por ello, dichos profármacos y sus sales farmacéuticamente aceptables también forman parte de la invención.

- 25 Igualmente es posible usar sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de carboxamida de la fórmula I, de sus tautómeros, sus hidratos o de sus profármacos, en especial sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos fisiológicamente tolerados adecuados comprenden ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos con 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo ácidos alquil(C₁-C₄)sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácidos sulfónicos cicloalifáticos tales como ácidos S-(+)-10-alcanforsulfónicos, y ácidos sulfónicos

- aromáticos tales como ácido bencenosulfónico y ácido toluenosulfónico, ácidos di y tricarboxílicos y ácidos hidroxicarboxílicos con 2 a 10 átomos de carbono, como por ejemplo ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido múnico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico y ácido adípico, así como ácido *cis* y *trans*-cinámico, ácido furano-2-carboxílico y ácido benzoico. Otros ácidos apropiados se describen en 5 *Fortschritte der Arzneimittelforschung*, volumen 10, páginas 224 y siguientes, Birkhäuser Verlag, Basilea y Stuttgart, 1966. Las sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I se pueden encontrar en la forma de mono, di, tri o tetrasales, lo que significa que pueden comprender 1, 2, 3 o 4 de las moléculas de los ácidos mencionados anteriormente por cada molécula de la fórmula I. Las moléculas de ácido pueden estar presentes en su forma ácida o como un anión.
- 10 Los compuestos de la invención se pueden encontrar en la forma de una mezcla de diastereómeros, o de una mezcla enriquecida en uno de los dos diastereómeros o de compuestos que esencialmente son diastereoméricamente puros (exceso diastereomérico ed > 90 %). Los compuestos están preferentemente en forma de compuestos esencialmente diastereoméricamente puros (exceso diastereomérico ed > 90 %). Los compuestos I 15 de la invención además se pueden encontrar en la forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo como un racemato), de una mezcla de enantiómeros enriquecida en uno de los dos enantiómeros, o compuestos esencialmente enantioméricamente puros (exceso enantiomérico ee > 90 %). Sin embargo, los compuestos de la invención con frecuencia tienden a sufrir racemización con relación a la estereoquímica del átomo de carbono que lleva el radical R¹, de manera que a menudo se obtienen mezclas con relación a dicho átomo de carbono, o los 20 compuestos que muestran una estereoquímica uniforme con relación a dicho átomo de C forman mezclas en condiciones fisiológicas. Sin embargo, con relación a otros centros quirales y la aparición, asociada con los mismos, de enantiómeros y diastereómeros, se prefieren emplear compuestos enantioméricamente puros o diastereoméricamente puros.
- 25 En el contexto de la presente descripción, a menos que se especifique lo contrario, los términos "alquilo", "alcoxi", "alquilitio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquilitio", "alquenilo", "alquinilo", "alquileno" y los radicales derivados de los mismos siempre incluyen además, respectivamente, "alquilo", "alcoxi", "alquilitio", "haloalquilo", "haloalcoxi", "haloalquilitio", "alquenilo", "alquinilo" y "alquileno", tanto no ramificados como ramificados.
- 30 El prefijo C_n-C_m indica el respectivo número de carbonos en la unidad hidrocarburo. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes halogenados preferentemente contienen entre uno y cinco átomos de halógeno, idénticos o diferentes, en especial átomos de flúor o átomos de cloro. En el contexto de la descripción, "C₀-alquileno" o (CH₂)₀ o expresiones similares indican, a menos que se indique lo contrario, un enlace sencillo.
- 35 El término "halógeno" indica, en cada caso, flúor, bromo, cloro o yodo, específicamente flúor, cloro o bromo.

Ejemplos de otros significados comprenden:

- 40 Alquilo, y los restos alquilo, por ejemplo, en alcoxi, alquilitio, arilalquilo, hetarilalquilo, cicloalquilalquilo o alcoxialquilo: radicales hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más átomos de C, por ejemplo 1 a 4, 1 a 6 o 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo alquilo C₁-C₆ tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etylpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 45 3,3-dimetilbutilo, 1-etylbutilo, 2-etylbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etyl-1-metilpropilo, 1-etyl-2-metilpropilo. En una realización de la invención, alquilo significa grupos alquilo pequeños tales como alquilo C₁-C₄. En otra realización de la invención, alquilo significa grupos alquilo más grandes tales como alquilo C₅-C₁₀.
- 50 Haloalquilo: un radical alquilo que en general tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de C como se menciona anteriormente, cuyos átomos de hidrógeno están reemplazados parcial o totalmente por átomos de halógeno tales como flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo y nonafluorobutilo.
- 60 Cicloalquilo, y los restos cicloalquilo, por ejemplo, en cicloalcoxi o cicloalquil-alquilo C₁-C₆: grupos hidrocarburo monocíclicos saturados que tienen tres o más átomos de C, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 miembros de carbono del anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.
- 65 Alquenilo, y restos alquenilo, por ejemplo, en aril-alquenilo (C₂-C₆): radicales hidrocarburo monoinsaturados, de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 4, 2 a 6 o 2 a 10 átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición, por ejemplo alquenilo C₂-C₆ tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-

5 propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-ethyl-1-propenilo, 1-ethyl-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-ethyl-1-buteno, 1-ethyl-2-buteno, 1-ethyl-3-buteno, 2-ethyl-1-buteno, 2-ethyl-2-buteno, 2-ethyl-3-buteno, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-ethyl-1-metil-2-propenilo, 1-ethyl-2-metil-1-propenilo, 1-ethyl-2-metil-2-propenilo.

10

15 Alquinilo: grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo, 2 a 4, 2 a 6 o 2 a 10 átomos de carbono y una o dos enlaces triples en cualquier posición pero no adyacentes, por ejemplo alquinilo C₂-C₆ tal como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-ethyl-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 2,3-dimetil-1-butinilo, 2,3-dimetil-2-butinilo, 2,3-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 3,3-dimetil-2-butinilo, 1-ethyl-1-buteno, 1-ethyl-2-buteno, 1-ethyl-3-buteno, 2-ethyl-1-buteno, 2-ethyl-2-buteno, 2-ethyl-3-buteno, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-ethyl-1-metil-2-propenilo, 1-ethyl-2-metil-1-propenilo, 1-ethyl-2-metil-2-propenilo.

20 Alcoxi o restos alcoxi, por ejemplo, en alcoxialquilo:

25 Alquilo, según se definió anteriormente, que tiene preferentemente 1 a 6 o 1 a 4 átomos de C, el cual está unido mediante un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi, pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-ethylpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-ethylbutoxi, 2-ethylbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-ethyl-1-metilpropoxi o 1-ethyl-2-metilpropoxi.

30 Haloalcoxi: alcoxi según se describió previamente, en el que los átomos de hidrógeno de estos grupos están reemplazados parcial o totalmente por átomos de halógeno, por ejemplo haloalcoxi C₁-C₆, tal como clorometoxi, dichlorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromo-propoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, nonafluorobutoxi, 5-fluoro-1-pentoxi, 5-cloro-1-pentoxi, 5-bromo-1-pentoxi, 5-yodo-1-pentoxi, 5,5,5-tricloro-1-pentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluoro-1-hexoxi, 6-cloro-1-hexoxi, 6-bromo-1-hexoxi, 6-yodo-1-hexoxi, 6,6,6-tricloro-1-hexoxi o dodecafluorohexoxi, específicamente clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

40 Alcoxialquilo: un radical alquilo que comúnmente tiene entre 1 y 4 átomos de C, en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un radical alcoxi que comúnmente tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de C. Los ejemplos de los mismos son CH₂-OCH₃, CH₂-OC₂H₅, n-propoximeto, CH₂-OCH(CH₃)₂, n-butoximeto, (1-metiletoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, CH₂-OC(CH₃)₃, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metilpropoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo, 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, etc.

45 Alquiltio: alquilo según se definió antes que preferentemente tiene entre 1 y 6 o entre 1 y 4 átomos de C, que está unido mediante un átomo de S, por ejemplo metiltio, etiltio, n-propiltio y semejantes.

50 60 Haloalquiltio: haloalquilo según se definió anteriormente que preferentemente tiene 1 a 6 o 1 a 4 átomos de C, que están unidos mediante un átomo de S, por ejemplo fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, pentafluoroetiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 2,3-difluoropropiltio y heptafluoropropiltio.

65 65 Arilo: un radical hidrocarburo aromático mono, bi o tricíclico tal como fenilo o naftilo, en especial fenilo.

Heterociclo: un radical heterocíclico que puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático y que en general tiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos del anillo, donde por lo general 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3, de los átomos del anillo son heteroátomos tales como N, S u O, además de átomos de carbono como miembros del anillo.

5 Los ejemplos de heterociclos saturados comprenden en particular:

Heterocicloalquilo: por ejemplo un radical heterocíclico saturado que en general tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de anillo, donde en general 1, 2 o 3 de los átomos del anillo son heteroátomos tales como as N, S u O, además de átomos de carbono como miembros del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

10 Anillos saturados unidos a C de 3-4 miembros tales como
2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidinilo, 2-azetidinilo.

15 Anillos saturados unidos a C de 5 miembros tales como
tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxatiolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditolan-3-ilo, 1,2-ditolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditolan-2-ilo, 1,3-ditolan-4-ilo, 1,3-dioxatiolan-4-ilo.

20 Anillos saturados unidos a C de 6 miembros tales como:

25 tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatian-2-ilo, 1,3-oxatian-4-ilo, 1,3-oxatian-5-ilo, 1,3-oxatian-6-ilo, 1,4-oxatian-2-ilo, 1,4-oxatian-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

35 Anillos saturados unidos a N de 5 miembros:

40 tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

45 Anillos saturados unidos a N de 6 miembros:

45 piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidropiridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo.

50 Radicales heterocíclicos insaturados que en general tienen 4, 5, 6 o 7 átomos del anillo, donde por lo general 1, 2 o 3 de los átomos del anillo son heteroátomos tales como N, S u O, además de átomos de carbono como miembros del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

55 Anillos insaturados unidos a C de 5 miembros:

55 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-

5 dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo.

Anillos insaturados unidos a C de 6 miembros:

10 2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiran-2-ilo, 2,5-dihidropiran-3-ilo, 2,5-dihidropiran-4-ilo, 2,5-dihidropiran-5-ilo, 2,5-dihidropiran-6-ilo, 2,3-dihidropiran-2-ilo, 2,3-dihidropiran-3-ilo, 2,3-dihidropiran-4-ilo, 2,3-dihidropiran-5-ilo, 2,3-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-tiazin-4-ilo, 6H-1,3-tiazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo.

55 Anillos parcialmente insaturados unidos a N de 5 miembros tales como:

60 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo.

Anillos parcialmente insaturados unidos a N de 6 miembros tales como:

5 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

10 Hetarilo: un radical heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que en general tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, si fuera apropiado, 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo además de átomos de carbono como miembros del anillo: por ejemplo

15 15 Radicales heteroaromáticos unidos a C de 5 miembros que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, si fuera apropiado, que tienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tales como:

20 20 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tdiazol-4-ilo, 1,2,3-tdiazol-5-ilo, 1,2,4-tdiazol-3-ilo, 1,2,4-tdiazol-5-ilo, 1,3,4-tdiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

25 Radicales heteroaromáticos unidos a C de 6 miembros que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tales como:

30 30 piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

35 35 Radicales heteroaromáticos de 5 miembros unidos a N que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, tales como:

pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

40 40 Heterociclico, también incluye heterociclos bicíclicos que contienen uno de los anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros mencionados previamente y otro carbociclo saturado, insaturado o aromático condensado con el mismo, por ejemplo un anillo de benceno, ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno, u otro anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros condensado con el mismo, donde el último también puede estar saturado, insaturado o ser aromático. Estos heterociclos bicíclicos incluyen, por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y benzoimidazolilo.

45 45 Ejemplos de radicales no aromáticos de 5 a 6 miembros que comprenden un anillo de benceno condensado incluyen dihidroindolilo, dihidroindolizinilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromenilo y cromanilo.

50 50 Arilalquilo: un radical arilo definido anteriormente que está unido mediante un grupo alquíleno, en particular mediante un grupo metíleno, 1,1-etíleno o 1,2-etíleno, por ejemplo bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo (= fenetilo).

Arilalquenilo: un radical arilo definido anteriormente, que está unido mediante un grupo alqueníleno, en particular mediante un grupo 1,1-etenilo, 1,2-etenilo o 1,3-propenilo, por ejemplo 2-fenileten-1-ilo y 1-fenileten-1-ilo.

55 55 Cicloalcoxi: un radical cicloalquilo, definido anteriormente, que está unido mediante un átomo de oxígeno, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

60 60 Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo, definido anteriormente, que está unido mediante un grupo alquíleno, en particular mediante un grupo metíleno, 1,1-etíleno o 1,2-etíleno, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

Heterocicilalquilo y hetarilalquilo: un radical heterociclico o hetarilo, definido anteriormente, que está unido mediante un grupo alquíleno, en particular mediante un grupo metíleno, 1,1-etíleno o 1,2-etíleno.

65 65 La expresión "opcionalmente sustituido" significa, en el contexto de la presente invención, que el resto respectivo está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes, en particular 1 sustituyente, que se seleccionan entre halógeno, alquilo

C₁-C₄, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo y NH-CO-hetarilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄.

5 En relación con su uso como inhibidores de calpaína, las variables R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m y n tienen preferentemente los siguientes significados, donde éstos representan, tanto considerados en sí mismos como en combinación entre 10 sí, configuraciones especiales de los compuestos de la fórmula I:

R¹ es alquilo C₁-C₁₀, preferentemente alquilo C₃-C₈, que puede estar parcial o totalmente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, en particular alquilo C₁-C₁₀ no sustituido, específicamente alquilo C₃-C₈ no sustituido,
15 cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, específicamente cicloalquil C₃-C₇-metilo, 1-(cicloalquil C₃-C₇)etilo o 2-(cicloalquil C₃-C₇)etilo, donde el resto cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b}, muy específicamente ciclohexilmetilo,
20 fenil-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquilo C₁-C₄, en particular bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, hetarilmetilo, 1-hetariletilo, 2-hetariletilo como por ejemplo tienilmelito, piridinilmelito, donde fenilo y hetarilo en los últimos radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c}.

Más preferentemente R¹ es fenil-alquilo C₁-C₂ o hetaril-alquilo C₁-C₂, donde fenilo y hetarilo pueden no estar sustituidos o tener 1 o 2 radicales R^{1c} idénticos o diferentes como se definen en el presente documento, donde R^{1c} se selecciona en particular entre halógeno, específicamente flúor y cloro, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₄. En particular, 25 R¹ es bencilo, donde el grupo fenilo del bencilo puede no estar sustituido o tener 1 o 2 radicales R^{1c} idénticos o diferentes como se definen en el presente documento, donde R^{1c} se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo y metoxi.

30 En relación con esto, R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} cuando están presentes tienen los significados mencionados anteriormente. En particular:

R^{1a} es alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;
R^{1b} es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄;
35 R^{1c} es halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, SH, CN, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄,

40 -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 0, y -O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 2, donde R^{c6}, R^{c7} son de forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un resto de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄.

45 R^{1c} se selecciona en particular entre halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CHF₂, O-CH₂F OCF₃ y -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1 o 2, donde R^{c6} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ y

50 R^{c7} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ o los dos radicales R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno saturado de 5, 6 o 7 miembros que puede tener opcionalmente un heteroátomo adicional idéntico o diferente del grupo de O, N y S como miembro del anillo y donde el heterociclo con nitrógeno no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₄.

55 R^{1c} es en particular halógeno, alquilo C₁-C₄, CF₃, CHF₂, CH₂F, alcoxi C₁-C₄, O-CF₃, O-CHF₂ u O-CH₂F.
R² es cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, específicamente cicloalquil C₃-C₇-metilo, 1-(cicloalquil C₃-C₇)etilo o 2-(cicloalquil C₃-C₇)etilo, donde el resto cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b},
60 arilo o hetarilo, donde arilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2c} idénticos o diferentes,
aril-alquilo C₁-C₆, aril-alquenilo C₂-C₆ o hetaril-alquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los últimos 3 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2c} idénticos o diferentes.

65 Más preferentemente R² es arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₆, aril-alquenilo C₂-C₆ o hetaril-alquilo C₁-C₄, en particular arilo o hetarilo, y específicamente fenilo, tienilo o piridilo, donde arilo y hetarilo (o fenilo, tienilo y piridilo) pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4, en particular 1 o 2, radicales R^{2c} idénticos o diferentes.

En particular, R^2 es fenilo, que puede no estar sustituido o tener 1 o 2 radicales R^{2c} como se define en el presente documento, dándose preferencia particular a compuestos donde

R^{2c} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃, OCF₃ y -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1 o 2, donde

- 5 R^{c6} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ y
 10 R^{c7} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ o los dos radicales R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno saturado de 5, 6 o 7 miembros que puede tener opcionalmente un heteroátomo adicional idéntico o diferente del grupo de O, N y S como miembro del anillo y donde el heterociclo con nitrógeno no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₄.

Más preferentemente R^2 es fenilo, que puede no estar sustituido o tener 1 o 2 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1 o 2, donde

- 15 R^{c6} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ y
 20 R^{c7} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ o los dos radicales R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno saturado de 5, 6 o 7 miembros que puede tener opcionalmente un heteroátomo adicional idéntico o diferente del grupo de O, N y S como miembro del anillo y donde el heterociclo con nitrógeno no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₄.

25 En una realización particular, R^2 es fenilo, que puede no estar sustituido o tener 1 radical seleccionado entre flúor, cloro, metilo y metoxi.

30 En relación con esto R^{2b} y R^{2c} cuando están presentes tienen los significados mencionados.

35 En particular:

40 R^{2b} es halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, CN, CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo o NR^{b6}R^{b7}, donde R^{b6}, R^{b7} son de forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un resto de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄; y

45 R^{2c} es halógeno, alquilo C₁-C₄, OH, SH, CN, CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, NH-CO-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-hetarilo, NH-CO-hetarilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄, -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 0, y -O-(CH₂)_q-NR^{c6}R^{c7} con q = 2, 3, 4, 5 o 6, en particular 2, donde R^{c6}, R^{c7} son de forma independiente entre sí hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un resto de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄.

50 R^{2c} se selecciona en particular entre halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, CF₃, OCF₃ y -(CH₂)_p-NR^{c6}R^{c7} con p = 0, 1 o 2, donde

55 R^{c6} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ y
 60 R^{c7} se selecciona entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ o los dos radicales R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno saturado de 5, 6 o 7 miembros que puede tener opcionalmente un heteroátomo adicional idéntico o diferente del grupo de O, N y S como miembro del anillo y donde el heterociclo con nitrógeno no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₄.

65 R^3 es alquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{x_a}, o alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, donde alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{x_a},

70 arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{x_d}; donde R^{x_a} y R^{x_d} tienen los significados mencionados anteriormente y en particular:

75 R^{x_a} es CN, alcoxi C₁-C₂ o haloalcoxi C₁-C₂, donde Ra1 es como se define en el presente documento y en particular alquilo C₁-C₄; y

80 R^{x_d} es CN, NO₂, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o haloalcoxi C₁-C₄ o dos radicales R^{x_d} que están unidos a átomos de carbono adyacentes forman un anillo de benceno condensado.

En particular, R^3 se selecciona entre alquilo C_3 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_6 , cicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_4 , heterocicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_3 , (alquilén C_1 - C_4)-COOR^{a1}, alcoxi C_1 - C_4 -alquilo C_1 - C_2 , arilo, aril-alquilo C_1 - C_3 , hetarilo y hetaril-alquilo C_1 - C_3 , donde arilo y hetarilo en los últimos cuatro radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} y donde R^{a1} y R^{xd} son como se definen en el

5 presente documento.

Más preferentemente R^3 es alquilo C_3 - C_4 , específicamente n-propilo, haloalquilo C_1 - C_4 , alquenilo C_2 - C_4 , específicamente prop-2-en-1-ilo (= alilo), cicloalquilo C_3 - C_6 , específicamente ciclopropilo o ciclobutilo, cicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_2 , específicamente ciclopripmetilo, heterocicloalquil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_2 , específicamente 3-(morfolin-4-il)-propilo, fenil-alquilo C_1 - C_3 , específicamente bencilo o 2-feniletilo, piridin-2-il-alquilo C_1 - C_3 , específicamente piridin-2-il-metilo, 2-(piridin-2-il)-etilo o 3-(piridin-2-il)-propilo, benzoxazolil-alquilo C_1 - C_3 tal como 1,3-benzoxazol-2-il-metilo, benzo[b]imidazol-2-il-alquilo C_1 - C_3 tal como bencimidazol-2-il-metilo, oxazol-2-il-alquilo C_1 - C_3 tal como oxazol-2-il-metilo, 2-tiazololilo, 2-tiazolil-alquilo C_1 - C_3 tal como oxazol-2-il-metilo, o un radical de la fórmula (alquilén C_1 - C_2)-COO-alquilo C_1 - C_4 tal como CH_2 -C(O)OCH₃, CH(CH₃)-C(O)OCH₃, CH_2 -C(O)OC₂H₅ o CH(CH₃)-C(O)OC₂H₅.

10 R^4 y R^5 son de forma independiente entre sí halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, alquilo C_1 - C_2 o alcoxi C_1 - C_2 .

15 R^4 y R^5 son de forma independiente entre sí flúor, cloro, metilo, etilo, o metoxi, y específicamente flúor o metilo.

20 m y n son de forma independiente entre sí 0 o 1 y específicamente 0.

25 En cualquier otro caso, los radicales R^{1d} , R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} , R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} , R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} , R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} , R y R' tienen preferentemente uno de los siguientes significados de forma independiente entre sí salvo que se indique lo contrario:

30 R^{1d} : halógeno, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 y haloalcoxi C_1 - C_4 .

35 R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} de forma independiente entre sí: hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , haloalquilo C_1 - C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 y haloalcoxi C_1 - C_4 .

40 R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} de forma independiente entre sí: hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 y haloalcoxi C_1 - C_4 .

45 R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} de forma independiente entre sí: hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ,

50 o R^{a2} con R^{a3} (y de la misma manera R^{b2} con R^{b3} y R^{c2} con R^{c3}) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un resto de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 o haloalcoxi C_1 - C_4 .

55 R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} de forma independiente entre sí: alquilo C_1 - C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 y haloalcoxi C_1 - C_4 .

60 R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} de forma independiente entre sí: hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 y haloalcoxi C_1 - C_4 .

65 R^{a6} , R^{b6} , R^{c6} de forma independiente entre sí: hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , fenilo, bencilo, hetarilo y hetarilmetilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 y haloalcoxi C_1 - C_4 .

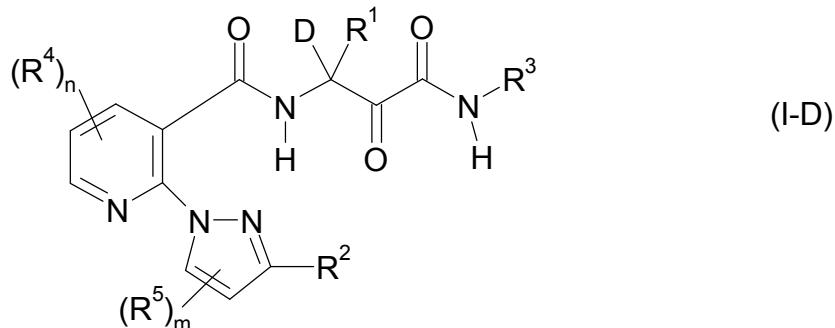
70 R^{a7} , R^{b7} , R^{c7} de forma independiente entre sí: hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 ,

75 o R^{a6} con R^{a7} (y de la misma manera R^{b6} con R^{b7} y R^{c6} con R^{c7}) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos son un resto de morfolina, piperidina, pirrolidina, azetidina o piperazina, donde los últimos 5 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales seleccionados entre alquilo C_1 - C_4 , haloalquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_4 o haloalcoxi C_1 - C_4 .

80 R y R' de forma independiente entre sí: hidrógeno, metilo o etilo.

De acuerdo con una realización preferida de la invención los compuestos de la fórmula I tienen predominantemente configuración S en el átomo de carbono que tiene el radical R^1 , y de acuerdo con una realización particularmente preferida los compuestos I son completamente de configuración S en dicha posición.

- 5 De acuerdo con un aspecto de la invención el átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono que tiene el radical R^1 de un compuesto I está reemplazado por un átomo de deuterio, como se muestra en la fórmula I-D a continuación. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n en la fórmula I-H tienen los significados que se han mencionado anteriormente.



- 10 El grado de deuteration en dicha posición usualmente excede el 80 %, preferentemente excede el 90 % y en particular excede el 95 %. Los diastereómeros deuterados de la fórmula I-D usualmente muestran una estabilidad considerablemente mayor frente a la racemización que sus contrapartidas de la fórmula I, probablemente debido a un efecto isotópico cinético (véase F. Maltais *et al.* J. Med. Chem., DOI 10.1021/jm901023f). De este modo, 15 generalmente es posible estabilizar la configuración S en el átomo de carbono que lleva el radical R¹ de los compuestos I de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención que se han mencionado anteriormente, introduciendo un deuterio en ese átomo de carbono.

20 Los compuestos de las fórmulas generales I y I-H que se indican en las Tablas 1 a 35 a continuación, y sus tautómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables, representan en sí mismos realizaciones preferidas de la presente invención. Los significados de R², R³, m y R⁵ indicados en la Tabla A a continuación representan realizaciones de la invención que de la misma manera se prefieren de forma independiente entre sí y especialmente en combinación.

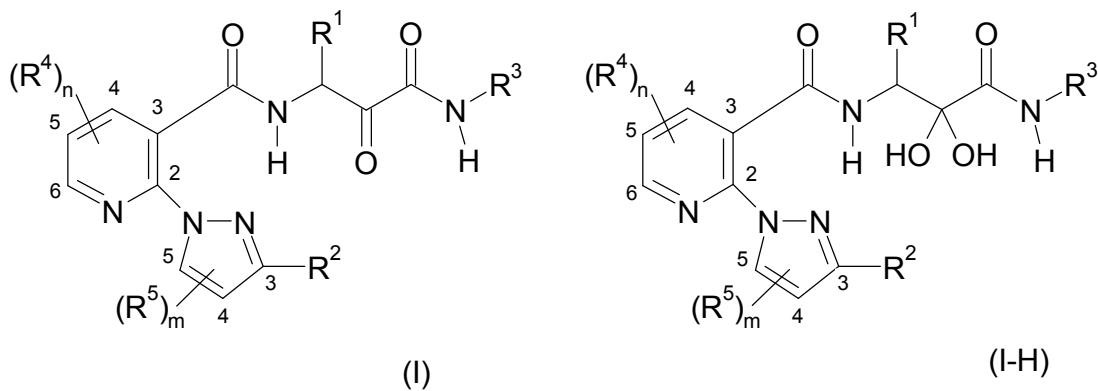


Tabla 1

- 30 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es bencilo, $n = 0$, por ejemplo $(R^4)_n$ se encuentra ausente, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 2

- 35 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-fluoro-bencilo, $n = 0$, por ejemplo $(R^4)_n$ se encuentra ausente, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 3

- 40 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-fluoro-bencilo, $n = 0$, por ejemplo $(R^4)_n$ se encuentra ausente, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 4

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-cloro-bencilo, $n = 0$, por ejemplo $(R^4)_n$ se encuentra ausente, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

5

Tabla 5

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-cloro-bencilo, $n = 0$, por ejemplo $(R^4)_n$ se encuentra ausente, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

10

Tabla 6

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-metoxibencilo, $n = 0$, por ejemplo $(R^4)_n$ se encuentra ausente, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

15

Tabla 7

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)bencilo, $n = 0$, por ejemplo $(R^4)_n$ se encuentra ausente, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

20

Tabla 8

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(morfolin-4-il)metil)bencilo, $n = 0$, por ejemplo $(R^4)_n$ se encuentra ausente, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 9

30 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es bencilo, $(R^4)_n$ es 4-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 10

35 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 4-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 11

40 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 4-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 12

45 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 4-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 13

50 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 4-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 14

55 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-metoxibencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 4-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 15

60 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 4-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 16

65 Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(morfolin-4-il)metil)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 4-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

Tabla 17

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es bencilo, $(R^4)_n$ es 5-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

5 Tabla 18

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 5-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

10 Tabla 19

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 5-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

15 Tabla 20

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 5-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

20 Tabla 21

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 5-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

25 Tabla 22

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-metoxibencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 5-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

30 Tabla 23

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 5-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

35 Tabla 24

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(morfolin-4-il)metilbencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 5-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

40 Tabla 25

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es bencilo, $(R^4)_n$ es 6-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

45 Tabla 26

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 6-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

50 Tabla 27

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 6-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

55 Tabla 28

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 6-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

60 Tabla 29

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 6-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

65

Tabla 30

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-metoxibencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 6-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

5

Tabla 31

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 6-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

10

Tabla 32

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(morfolin-4-il)metil)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 6-F, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

15

Tabla 33

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es bencilo, $(R^4)_n$ es 4-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

20

Tabla 34

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 4-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

25

Tabla 35

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 4-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

30

Tabla 36

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 4-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

35

Tabla 37

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 4-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

40

Tabla 38

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-metoxibencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 4-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

45

Tabla 39

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 4-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

50

Tabla 40

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(morfolin-4-il)metil)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 4-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

55

Tabla 41

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es bencilo, $(R^4)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

60

Tabla 42

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

65

Tabla 43

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

5

Tabla 44

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

10

Tabla 45

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

15

Tabla 46

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-metoxibencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

20

Tabla 47

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

25

Tabla 48

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(morfolin-4-il)metil)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 5-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

30

Tabla 49

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es bencilo, $(R^4)_n$ es 6-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

35

Tabla 50

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 6-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

40

Tabla 51

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-fluoro-bencilo, $(R^4)_n$ es 6-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

45

Tabla 52

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 3-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 6-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

50

Tabla 53

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-cloro-bencilo, $(R^4)_n$ es 6-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

55

Tabla 54

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-metoxibencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 6-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

60

Tabla 55

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R^1 es 4-(2-(morfolin-4-il)etoxi)bencilo, $n = 1$, por ejemplo $(R^4)_n$ es 6-Cl, y la combinación de R^2 , R^3 , m y R^5 para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

65

Tabla 56

Compuestos de las fórmulas I y I-H en los que R¹ es 4-(morfolin-4-il)metil)bencilo, n = 1, por ejemplo (R⁴)_n es 6-Cl, y la combinación de R², R³, m y R⁵ para un compuesto en cada caso corresponde a una línea de la Tabla A.

5

Tabla A

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1	Fenilo	n-Propilo	0	-
A-2	2-Metilfenilo	n-Propilo	0	-
A-3	2-Metoxifenilo	n-Propilo	0	-
A-4	2-Clorofenilo	n-Propilo	0	-
A-5	2-Fluorofenilo	n-Propilo	0	-
A-6	3-Metilfenilo	n-Propilo	0	-
A-7	3-Metoxifenilo	n-Propilo	0	-
A-8	3-Clorofenilo	n-Propilo	0	-
A-9	3-Fluorofenilo	n-Propilo	0	-
A-10	4-Metilfenilo	n-Propilo	0	-
A-11	4-Metoxifenilo	n-Propilo	0	-
A-12	4-Clorofenilo	n-Propilo	0	-
A-13	4-Fluorofenilo	n-Propilo	0	-
A-14	2,4-Difluorofenilo	n-Propilo	0	-
A-15	2,6-Difluorofenilo	n-Propilo	0	-
A-16	3,5-Difluorofenilo	n-Propilo	0	-
A-17	2,4-Diclorofenilo	n-Propilo	0	-
A-18	2,6-Diclorofenilo	n-Propilo	0	-
A-19	3,5-Diclorofenilo	n-Propilo	0	-
A-20	2-Cloro-4-fluorofenilo	n-Propilo	0	-
A-21	Piridin-2-ilo	n-Propilo	0	-
A-22	Piridin-4-ilo	n-Propilo	0	-
A-23	Tien-2-ilo	n-Propilo	0	-
A-24	3-Trifluorometilfenilo	n-Propilo	0	-
A-25	3-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	0	-
A-26	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	n-Propilo	0	-
A-27	4-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	0	-
A-28	Fenilo	Alilo	0	-
A-29	2-Metilfenilo	Alilo	0	-
A-30	2-Metoxifenilo	Alilo	0	-
A-31	2-Clorofenilo	Alilo	0	-
A-32	2-Fluorofenilo	Alilo	0	-
A-33	3-Metilfenilo	Alilo	0	-
A-34	3-Metoxifenilo	Alilo	0	-
A-35	3-Clorofenilo	Alilo	0	-
A-36	3-Fluorofenilo	Alilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-37	4-Metilfenilo	Alilo	0	-
A-38	4-Metoxifenilo	Alilo	0	-
A-39	4-Clorofenilo	Alilo	0	-
A-40	4-Fluorofenilo	Alilo	0	-
A-41	2,4-Difluorofenilo	Alilo	0	-
A-42	2,6-Difluorofenilo	Alilo	0	-
A-43	3,5-Difluorofenilo	Alilo	0	-
A-44	2,4-Diclorofenilo	Alilo	0	-
A-45	2,6-Diclorofenilo	Alilo	0	-
A-46	3,5-Diclorofenilo	Alilo	0	-
A-47	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	0	-
A-48	Piridin-2-ilo	Alilo	0	-
A-49	Piridin-4-ilo	Alilo	0	-
A-50	Tien-2-ilo	Alilo	0	-
A-51	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	0	-
A-52	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	0	-
A-53	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Alilo	0	-
A-54	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	0	-
A-55	Fenilo	Ciclopropilo	0	-
A-56	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	0	-
A-57	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	0	-
A-58	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-59	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-60	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	0	-
A-61	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	0	-
A-62	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-63	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-64	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	0	-
A-65	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	0	-
A-66	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-67	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-68	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-69	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-70	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-71	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-72	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-73	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-74	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	0	-
A-75	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	0	-
A-76	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-77	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	0	-
A-78	Fenilo	Ciclobutilo	0	-
A-79	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	0	-
A-80	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	0	-
A-81	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-82	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-83	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	0	-
A-84	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	0	-
A-85	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-86	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-87	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	0	-
A-88	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	0	-
A-89	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-90	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-91	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-92	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-93	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-94	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-95	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-96	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-97	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	0	-
A-98	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	0	-
A-99	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	0	-
A-100	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	0	-
A-101	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	0	-
A-102	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	0	-
A-103	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclobutilo	0	-
A-104	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	0	-
A-105	Fenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-106	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-107	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-108	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-109	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-110	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-111	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-112	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-113	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-114	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-115	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-116	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-117	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-118	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-119	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-120	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-121	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-122	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-123	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-124	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-125	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-126	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-127	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-128	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-129	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-130	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-131	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-132	Fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-133	2-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-134	2-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-135	2-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-136	2-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-137	3-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-138	3-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-139	3-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-140	3-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-141	4-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-142	4-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-143	4-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-144	4-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-145	2,4-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-146	2,6-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-147	3,5-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-148	2,4-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-149	2,6-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-150	3,5-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-151	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-152	Piridin-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-153	Piridin-4-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-154	Tien-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-155	3-Trifluorometilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-156	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-157	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-158	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	0	-
A-159	Fenilo	Bencilo	0	-
A-160	2-Metilfenilo	Bencilo	0	-
A-161	2-Metoxifenilo	Bencilo	0	-
A-162	2-Clorofenilo	Bencilo	0	-
A-163	2-Fluorofenilo	Bencilo	0	-
A-164	3-Metilfenilo	Bencilo	0	-
A-165	3-Metoxifenilo	Bencilo	0	-
A-166	3-Clorofenilo	Bencilo	0	-
A-167	3-Fluorofenilo	Bencilo	0	-
A-168	4-Metilfenilo	Bencilo	0	-
A-169	4-Metoxifenilo	Bencilo	0	-
A-170	4-Clorofenilo	Bencilo	0	-
A-171	4-Fluorofenilo	Bencilo	0	-
A-172	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	0	-
A-173	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	0	-
A-174	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	0	-
A-175	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	0	-
A-176	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	0	-
A-177	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	0	-
A-178	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	0	-
A-179	Piridin-2-ilo	Bencilo	0	-
A-180	Piridin-4-ilo	Bencilo	0	-
A-181	Tien-2-ilo	Bencilo	0	-
A-182	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	0	-
A-183	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	0	-
A-184	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Bencilo	0	-
A-185	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	0	-
A-186	Fenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-187	2-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-188	2-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-189	2-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-190	2-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-191	3-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-192	3-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-193	3-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-194	3-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-195	4-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-196	4-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-197	4-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-198	4-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-199	2,4-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-200	2,6-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-201	3,5-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-202	2,4-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-203	2,6-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-204	3,5-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-205	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-206	Piridin-2-ilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-207	Piridin-4-ilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-208	Tien-2-ilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-209	3-Trifluorometilfenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-210	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-211	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-212	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	0	-
A-213	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-214	2-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-215	2-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-216	2-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-217	2-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-218	3-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-219	3-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-220	3-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-221	3-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-222	4-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-223	4-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-224	4-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-225	4-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-226	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-227	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-228	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-229	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-230	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-231	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-232	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-233	Piridin-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-234	Piridin-4-ilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-235	Tien-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-236	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-237	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-238	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-239	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-240	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	0	-
A-241	2-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-242	2-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-243	2-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-244	2-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-245	3-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-246	3-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-247	3-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-248	3-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-249	4-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-250	4-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-251	4-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-252	4-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-253	2,4-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-254	2,6-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-255	3,5-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-256	2,4-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-257	2,6-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-258	3,5-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-259	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-260	Piridin-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-261	Piridin-4-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-262	Tien-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-263	3-Trifluorometilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-264	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-265	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-266	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	0	-
A-267	Fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-268	2-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-269	2-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-270	2-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-271	2-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-272	3-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-273	3-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-274	3-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-275	3-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-276	4-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-277	4-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-278	4-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-279	4-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-280	2,4-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-281	2,6-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-282	3,5-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-283	2,4-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-284	2,6-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-285	3,5-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-286	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-287	Piridin-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-288	Piridin-4-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-289	Tien-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-290	3-Trifluorometilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-291	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-292	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-293	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	0	-
A-294	Fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-295	2-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-296	2-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-297	2-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-298	2-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-299	3-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-300	3-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-301	3-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-302	3-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-303	4-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-304	4-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-305	4-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-306	4-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-307	2,4-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-308	2,6-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-309	3,5-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-310	2,4-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-311	2,6-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-312	3,5-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-313	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-314	Piridin-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-315	Piridin-4-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-316	Tien-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-317	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-318	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-319	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-320	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	0	-
A-321	Fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-322	2-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-323	2-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-324	2-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-325	2-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-326	3-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-327	3-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-328	3-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-329	3-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-330	4-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-331	4-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-332	4-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-333	4-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-334	2,4-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-335	2,6-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-336	3,5-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-337	2,4-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-338	2,6-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-339	3,5-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-340	2-Cloro-4-fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-341	Piridin-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-342	Piridin-4-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-343	Tien-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-344	3-Trifluorometilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-345	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-346	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-347	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-348	Fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-349	2-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-350	2-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-351	2-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-352	2-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-353	3-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-354	3-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-355	3-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-356	3-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-357	4-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-358	4-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-359	4-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-360	4-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-361	2,4-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-362	2,6-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-363	3,5-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-364	2,4-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-365	2,6-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-366	3,5-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-367	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-368	Piridin-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-369	Piridin-4-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-370	Tien-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-371	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-372	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-373	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-374	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-375	Fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-376	2-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-377	2-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-378	2-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-379	2-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-380	3-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-381	3-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-382	3-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-383	3-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-384	4-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-385	4-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-386	4-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-387	4-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-388	2,4-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-389	2,6-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-390	3,5-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-391	2,4-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-392	2,6-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-393	3,5-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-394	2-Cloro-4-fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-395	Piridin-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-396	Piridin-4-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-397	Tien-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-398	3-Trifluorometilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-399	3-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-400	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-401	4-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-402	Fenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-403	2-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-404	2-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-405	2-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-406	2-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-407	3-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-408	3-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-409	3-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-410	3-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-411	4-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-412	4-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-413	4-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-414	4-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-415	2,4-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-416	2,6-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-417	3,5-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-418	2,4-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-419	2,6-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-420	3,5-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-421	2-Cloro-4-fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-422	Piridin-2-ilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-423	Piridin-4-ilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-424	Tien-2-ilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-425	3-Trifluorometilfenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-426	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-427	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-428	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Tiazol-2-ilo	0	-
A-429	ciclopropilo	n-Propilo	0	-
A-430	ciclopropilo	Alilo	0	-
A-431	ciclopropilo	Ciclopropilo	0	-
A-432	ciclopropilo	Ciclobutilo	0	-
A-433	ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	0	-
A-434	ciclopropilo	3-(Morfolin-4-ilo)propilo	0	-
A-435	ciclopropilo	Bencilo	0	-
A-436	ciclopropilo	2-Feniletilo	0	-

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-437	ciclopropilo	Piridin-2-ilmetilo	0	-
A-438	ciclopropilo	2-(Piridin-2-ilo)etilo	0	-
A-439	ciclopropilo	3-(Piridin-3-ilo)etilo	0	-
A-440	ciclopropilo	1,3-Benzoxazol-2-ilmetilo	0	-
A-441	ciclopropilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	0	-
A-442	ciclopropilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	0	-
A-443	ciclopropilo	1,3-Tiazol-2-ilo	0	-
A-444	ciclopropilo	CH ₂ -COO-CH ₃	0	-
A-445	Fenilo	n-Propilo	1	4-F
A-446	2-Metilfenilo	n-Propilo	1	4-F
A-447	2-Metoxifenilo	n-Propilo	1	4-F
A-448	2-Clorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-449	2-Fluorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-450	3-Metilfenilo	n-Propilo	1	4-F
A-451	3-Metoxifenilo	n-Propilo	1	4-F
A-452	3-Clorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-453	3-Fluorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-454	4-Metilfenilo	n-Propilo	1	4-F
A-455	4-Metoxifenilo	n-Propilo	1	4-F
A-456	4-Clorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-457	4-Fluorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-458	2,4-Difluorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-459	2,6-Difluorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-460	3,5-Difluorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-461	2,4-Diclorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-462	2,6-Diclorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-463	3,5-Diclorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-464	2-Cloro-4-fluorofenilo	n-Propilo	1	4-F
A-465	Piridin-2-ilo	n-Propilo	1	4-F
A-466	Piridin-4-ilo	n-Propilo	1	4-F
A-467	Tien-2-ilo	n-Propilo	1	4-F
A-468	3-Trifluorometilfenilo	n-Propilo	1	4-F
A-469	3-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	1	4-F
A-470	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	n-Propilo	1	4-F
A-471	4-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	1	4-F
A-472	Fenilo	Alilo	1	4-F
A-473	2-Metilfenilo	Alilo	1	4-F
A-474	2-Metoxifenilo	Alilo	1	4-F
A-475	2-Clorofenilo	Alilo	1	4-F
A-476	2-Fluorofenilo	Alilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-477	3-Metilfenilo	Alilo	1	4-F
A-478	3-Metoxifenilo	Alilo	1	4-F
A-479	3-Clorofenilo	Alilo	1	4-F
A-480	3-Fluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-481	4-Metilfenilo	Alilo	1	4-F
A-482	4-Metoxifenilo	Alilo	1	4-F
A-483	4-Clorofenilo	Alilo	1	4-F
A-484	4-Fluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-485	2,4-Difluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-486	2,6-Difluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-487	3,5-Difluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-488	2,4-Diclorofenilo	Alilo	1	4-F
A-489	2,6-Diclorofenilo	Alilo	1	4-F
A-490	3,5-Diclorofenilo	Alilo	1	4-F
A-491	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	1	4-F
A-492	Piridin-2-ilo	Alilo	1	4-F
A-493	Piridin-4-ilo	Alilo	1	4-F
A-494	Tien-2-ilo	Alilo	1	4-F
A-495	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	1	4-F
A-496	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	4-F
A-497	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Alilo	1	4-F
A-498	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	4-F
A-499	Fenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-500	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-501	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-502	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-503	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-504	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-505	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-506	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-507	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-508	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-509	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-510	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-511	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-512	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-513	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-514	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-515	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-516	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-517	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-518	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-519	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-520	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-521	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-522	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-523	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-524	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-525	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-526	Fenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-527	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-528	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-529	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-530	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-531	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-532	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-533	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-534	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-535	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-536	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-537	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-538	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-539	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-540	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-541	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-542	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-543	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-544	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-545	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-546	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-547	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-548	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-549	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-550	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-551	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-552	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-553	Fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-554	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-555	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-556	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-557	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-558	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-559	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-560	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-561	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-562	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-563	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-564	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-565	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-566	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-567	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-568	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-569	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-570	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-571	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-572	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-573	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-574	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-575	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-576	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-577	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-578	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-579	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-580	Fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-581	2-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-582	2-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-583	2-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-584	2-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-585	3-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-586	3-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-587	3-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-588	3-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-589	4-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-590	4-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-591	4-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-592	4-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-593	2,4-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-594	2,6-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-595	3,5-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-596	2,4-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-597	2,6-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-598	3,5-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-599	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-600	Piridin-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-601	Piridin-4-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-602	Tien-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-603	3-Trifluorometilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-604	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-605	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-606	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-F
A-607	Fenilo	Bencilo	1	4-F
A-608	2-Metilfenilo	Bencilo	1	4-F
A-609	2-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-F
A-610	2-Clorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-611	2-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-612	3-Metilfenilo	Bencilo	1	4-F
A-613	3-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-F
A-614	3-Clorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-615	3-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-616	4-Metilfenilo	Bencilo	1	4-F
A-617	4-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-F
A-618	4-Clorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-619	4-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-620	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-621	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-622	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-623	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-624	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-625	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-626	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	1	4-F
A-627	Piridin-2-ilo	Bencilo	1	4-F
A-628	Piridin-4-ilo	Bencilo	1	4-F
A-629	Tien-2-ilo	Bencilo	1	4-F
A-630	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	1	4-F
A-631	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	4-F
A-632	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Bencilo	1	4-F
A-633	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	4-F
A-634	Fenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-635	2-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-636	2-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-637	2-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-638	2-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-639	3-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-640	3-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-641	3-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-642	3-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-643	4-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-644	4-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-645	4-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-646	4-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-647	2,4-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-648	2,6-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-649	3,5-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-650	2,4-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-651	2,6-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-652	3,5-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-653	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-654	Piridin-2-ilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-655	Piridin-4-ilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-656	Tien-2-ilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-657	3-Trifluorometilfenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-658	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-659	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-660	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	1	4-F
A-661	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-662	2-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-663	2-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-664	2-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-665	2-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-666	3-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-667	3-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-668	3-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-669	3-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-670	4-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-671	4-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-672	4-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-673	4-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-674	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-675	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-676	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-677	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-678	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-679	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-680	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-681	Piridin-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-682	Piridin-4-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-683	Tien-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-684	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-685	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-686	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-687	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-688	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-F
A-689	2-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-690	2-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-691	2-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-692	2-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-693	3-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-694	3-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-695	3-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-696	3-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-697	4-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-698	4-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-699	4-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-700	4-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-701	2,4-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-702	2,6-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-703	3,5-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-704	2,4-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-705	2,6-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-706	3,5-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-707	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-708	Piridin-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-709	Piridin-4-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-710	Tien-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-711	3-Trifluorometilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-712	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-713	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-714	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-F
A-715	Fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-716	2-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-717	2-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-718	2-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-719	2-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-720	3-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-721	3-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-722	3-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-723	3-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-724	4-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-725	4-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-726	4-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-727	4-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-728	2,4-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-729	2,6-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-730	3,5-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-731	2,4-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-732	2,6-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-733	3,5-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-734	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-735	Piridin-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-736	Piridin-4-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-737	Tien-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-738	3-Trifluorometilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-739	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-740	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-741	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-F
A-742	Fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-743	2-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-744	2-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-745	2-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-746	2-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-747	3-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-748	3-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-749	3-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-750	3-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-751	4-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-752	4-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-753	4-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-754	4-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-755	2,4-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-756	2,6-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-757	3,5-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-758	2,4-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-759	2,6-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-760	3,5-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-761	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-762	Piridin-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-763	Piridin-4-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-764	Tien-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-765	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-766	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-767	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-768	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-F
A-769	Fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-770	2-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-771	2-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-772	2-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-773	2-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-774	3-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-775	3-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-776	3-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-777	3-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-778	4-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-779	4-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-780	4-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-781	4-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-782	2,4-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-783	2,6-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-784	3,5-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-785	2,4-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-786	2,6-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-787	3,5-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-788	2-Cloro-4-fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-789	Piridin-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-790	Piridin-4-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-791	Tien-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-792	3-Trifluorometilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-793	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-794	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-795	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-796	Fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-797	2-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-798	2-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-799	2-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-800	2-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-801	3-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-802	3-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-803	3-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-804	3-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-805	4-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-806	4-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-807	4-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-808	4-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-809	2,4-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-810	2,6-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-811	3,5-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-812	2,4-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-813	2,6-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-814	3,5-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-815	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-816	Piridin-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-817	Piridin-4-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-818	Tien-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-819	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-820	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-821	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-822	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-823	Fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-824	2-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-825	2-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-826	2-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-827	2-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-828	3-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-829	3-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-830	3-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-831	3-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-832	4-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-833	4-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-834	4-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-835	4-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-836	2,4-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-837	2,6-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-838	3,5-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-839	2,4-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-840	2,6-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-841	3,5-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-842	2-Cloro-4-fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-843	Piridin-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-844	Piridin-4-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-845	Tien-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-846	3-Trifluorometilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-847	3-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-848	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-849	4-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-850	Fenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-851	2-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-852	2-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-853	2-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-854	2-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-855	3-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-856	3-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-857	3-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-858	3-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-859	4-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-860	4-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-861	4-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-862	4-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-863	2,4-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-864	2,6-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-865	3,5-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-866	2,4-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-867	2,6-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-868	3,5-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-869	2-Cloro-4-fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-870	Piridin-2-ilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-871	Piridin-4-ilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-872	Tien-2-ilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-873	3-Trifluorometilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-874	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-875	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-876	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-877	ciclopropilo	n-Propilo	1	4-F
A-878	ciclopropilo	Alilo	1	4-F
A-879	ciclopropilo	Ciclopropilo	1	4-F
A-880	ciclopropilo	Ciclobutilo	1	4-F
A-881	ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	1	4-F
A-882	ciclopropilo	3-(Morfolin-4-ilo)propilo	1	4-F
A-883	ciclopropilo	Bencilo	1	4-F
A-884	ciclopropilo	2-Feniletilo	1	4-F
A-885	ciclopropilo	Piridin-2-ilmetilo	1	4-F
A-886	ciclopropilo	2-(Piridin-2-ilo)etilo	1	4-F
A-887	ciclopropilo	3-(Piridin-3-ilo)etilo	1	4-F
A-888	ciclopropilo	1,3-Benzoxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-889	ciclopropilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-890	ciclopropilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-F
A-891	ciclopropilo	1,3-Tiazol-2-ilo	1	4-F
A-892	ciclopropilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-F
A-893	Fenilo	n-Propilo	1	5-F
A-894	2-Metilfenilo	n-Propilo	1	5-F
A-895	2-Metoxifenilo	n-Propilo	1	5-F
A-896	2-Clorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-897	2-Fluorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-898	3-Metilfenilo	n-Propilo	1	5-F
A-899	3-Metoxifenilo	n-Propilo	1	5-F
A-900	3-Clorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-901	3-Fluorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-902	4-Metilfenilo	n-Propilo	1	5-F
A-903	4-Metoxifenilo	n-Propilo	1	5-F
A-904	4-Clorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-905	4-Fluorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-906	2,4-Difluorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-907	2,6-Difluorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-908	3,5-Difluorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-909	2,4-Diclorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-910	2,6-Diclorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-911	3,5-Diclorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-912	2-Cloro-4-fluorofenilo	n-Propilo	1	5-F
A-913	Piridin-2-ilo	n-Propilo	1	5-F
A-914	Piridin-4-ilo	n-Propilo	1	5-F
A-915	Tien-2-ilo	n-Propilo	1	5-F
A-916	3-Trifluorometilfenilo	n-Propilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-917	3-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	1	5-F
A-918	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	n-Propilo	1	5-F
A-919	4-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	1	5-F
A-920	Fenilo	Alilo	1	5-F
A-921	2-Metilfenilo	Alilo	1	5-F
A-922	2-Metoxifenilo	Alilo	1	5-F
A-923	2-Clorofenilo	Alilo	1	5-F
A-924	2-Fluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-925	3-Metilfenilo	Alilo	1	5-F
A-926	3-Metoxifenilo	Alilo	1	5-F
A-927	3-Clorofenilo	Alilo	1	5-F
A-928	3-Fluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-929	4-Metilfenilo	Alilo	1	5-F
A-930	4-Metoxifenilo	Alilo	1	5-F
A-931	4-Clorofenilo	Alilo	1	5-F
A-932	4-Fluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-933	2,4-Difluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-934	2,6-Difluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-935	3,5-Difluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-936	2,4-Diclorofenilo	Alilo	1	5-F
A-937	2,6-Diclorofenilo	Alilo	1	5-F
A-938	3,5-Diclorofenilo	Alilo	1	5-F
A-939	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	1	5-F
A-940	Piridin-2-ilo	Alilo	1	5-F
A-941	Piridin-4-ilo	Alilo	1	5-F
A-942	Tien-2-ilo	Alilo	1	5-F
A-943	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	1	5-F
A-944	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	5-F
A-945	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Alilo	1	5-F
A-946	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	5-F
A-947	Fenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-948	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-949	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-950	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-951	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-952	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-953	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-954	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-955	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-956	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-957	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-958	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-959	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-960	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-961	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-962	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-963	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-964	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-965	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-966	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-967	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-968	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-969	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-970	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-971	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-972	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-973	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-974	Fenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-975	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-976	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-977	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-978	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-979	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-980	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-981	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-982	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-983	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-984	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-985	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-986	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-987	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-988	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-989	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-990	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-991	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-992	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-993	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-994	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-995	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-996	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-997	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-998	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-999	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-1000	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-1001	Fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1002	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1003	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1004	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1005	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1006	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1007	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1008	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1009	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1010	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1011	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1012	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1013	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1014	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1015	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1016	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1017	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1018	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1019	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1020	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1021	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1022	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1023	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1024	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1025	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1026	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1027	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1028	Fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1029	2-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1030	2-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1031	2-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1032	2-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1033	3-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1034	3-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1035	3-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1036	3-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1037	4-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1038	4-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1039	4-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1040	4-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1041	2,4-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1042	2,6-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1043	3,5-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1044	2,4-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1045	2,6-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1046	3,5-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1047	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1048	Piridin-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1049	Piridin-4-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1050	Tien-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1051	3-Trifluorometilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1052	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1053	4-(Morfolin-4-il)metil)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1054	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-F
A-1055	Fenilo	Bencilo	1	5-F
A-1056	2-Metilfenilo	Bencilo	1	5-F
A-1057	2-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-F
A-1058	2-Clorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1059	2-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1060	3-Metilfenilo	Bencilo	1	5-F
A-1061	3-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-F
A-1062	3-Clorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1063	3-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1064	4-Metilfenilo	Bencilo	1	5-F
A-1065	4-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-F
A-1066	4-Clorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1067	4-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1068	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1069	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1070	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1071	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1072	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1073	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1074	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	1	5-F
A-1075	Piridin-2-ilo	Bencilo	1	5-F
A-1076	Piridin-4-ilo	Bencilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1077	Tien-2-ilo	Bencilo	1	5-F
A-1078	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	1	5-F
A-1079	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	5-F
A-1080	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Bencilo	1	5-F
A-1081	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	5-F
A-1082	Fenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1083	2-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1084	2-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1085	2-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1086	2-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1087	3-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1088	3-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1089	3-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1090	3-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1091	4-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1092	4-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1093	4-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1094	4-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1095	2,4-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1096	2,6-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1097	3,5-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1098	2,4-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1099	2,6-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1100	3,5-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1101	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1102	Piridin-2-ilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1103	Piridin-4-ilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1104	Tien-2-ilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1105	3-Trifluorometilfenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1106	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1107	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1108	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	1	5-F
A-1109	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1110	2-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1111	2-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1112	2-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1113	2-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1114	3-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1115	3-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1116	3-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1117	3-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1118	4-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1119	4-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1120	4-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1121	4-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1122	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1123	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1124	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1125	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1126	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1127	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1128	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1129	Piridin-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1130	Piridin-4-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1131	Tien-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1132	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1133	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1134	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1135	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1136	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-F
A-1137	2-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1138	2-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1139	2-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1140	2-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1141	3-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1142	3-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1143	3-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1144	3-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1145	4-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1146	4-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1147	4-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1148	4-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1149	2,4-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1150	2,6-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1151	3,5-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1152	2,4-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1153	2,6-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1154	3,5-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1155	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1156	Piridin-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1157	Piridin-4-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1158	Tien-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1159	3-Trifluorometilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1160	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1161	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1162	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-F
A-1163	Fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1164	2-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1165	2-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1166	2-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1167	2-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1168	3-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1169	3-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1170	3-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1171	3-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1172	4-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1173	4-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1174	4-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1175	4-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1176	2,4-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1177	2,6-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1178	3,5-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1179	2,4-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1180	2,6-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1181	3,5-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1182	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1183	Piridin-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1184	Piridin-4-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1185	Tien-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1186	3-Trifluorometilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1187	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1188	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1189	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-F
A-1190	Fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1191	2-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1192	2-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1193	2-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1194	2-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1195	3-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1196	3-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1197	3-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1198	3-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1199	4-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1200	4-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1201	4-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1202	4-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1203	2,4-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1204	2,6-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1205	3,5-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1206	2,4-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1207	2,6-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1208	3,5-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1209	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1210	Piridin-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1211	Piridin-4-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1212	Tien-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1213	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1214	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1215	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1216	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-F
A-1217	Fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1218	2-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1219	2-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1220	2-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1221	2-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1222	3-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1223	3-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1224	3-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1225	3-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1226	4-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1227	4-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1228	4-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1229	4-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1230	2,4-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1231	2,6-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1232	3,5-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1233	2,4-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1234	2,6-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1235	3,5-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1236	2-Cloro-4-fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1237	Piridin-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1238	Piridin-4-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1239	Tien-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1240	3-Trifluorometilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1241	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1242	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1243	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1244	Fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1245	2-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1246	2-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1247	2-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1248	2-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1249	3-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1250	3-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1251	3-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1252	3-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1253	4-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1254	4-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1255	4-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1256	4-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1257	2,4-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1258	2,6-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1259	3,5-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1260	2,4-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1261	2,6-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1262	3,5-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1263	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1264	Piridin-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1265	Piridin-4-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1266	Tien-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1267	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1268	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1269	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1270	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1271	Fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1272	2-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1273	2-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1274	2-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1275	2-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1276	3-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1277	3-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1278	3-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1279	3-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1280	4-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1281	4-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1282	4-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1283	4-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1284	2,4-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1285	2,6-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1286	3,5-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1287	2,4-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1288	2,6-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1289	3,5-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1290	2-Cloro-4-fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1291	Piridin-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1292	Piridin-4-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1293	Tien-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1294	3-Trifluorometilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1295	3-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1296	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1297	4-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1298	Fenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1299	2-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1300	2-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1301	2-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1302	2-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1303	3-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1304	3-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1305	3-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1306	3-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1307	4-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1308	4-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1309	4-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1310	4-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1311	2,4-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1312	2,6-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1313	3,5-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1314	2,4-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1315	2,6-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1316	3,5-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1317	2-Cloro-4-fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1318	Piridin-2-ilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1319	Piridin-4-ilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1320	Tien-2-ilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1321	3-Trifluorometilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1322	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1323	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1324	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1325	ciclopropilo	n-Propilo	1	5-F
A-1326	ciclopropilo	Alilo	1	5-F
A-1327	ciclopropilo	Ciclopropilo	1	5-F
A-1328	ciclopropilo	Ciclobutilo	1	5-F
A-1329	ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	1	5-F
A-1330	ciclopropilo	3-(Morfolin-4-il)propilo	1	5-F
A-1331	ciclopropilo	Bencilo	1	5-F
A-1332	ciclopropilo	2-Feniletilo	1	5-F
A-1333	ciclopropilo	Piridin-2-ilmetilo	1	5-F
A-1334	ciclopropilo	2-(Piridin-2-ilo)etilo	1	5-F
A-1335	ciclopropilo	3-(Piridin-3-ilo)etilo	1	5-F
A-1336	ciclopropilo	1,3-Benzoxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1337	ciclopropilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1338	ciclopropilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-F
A-1339	ciclopropilo	1,3-Tiazol-2-ilo	1	5-F
A-1340	ciclopropilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-F
A-1341	Fenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1342	2-Metilfenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1343	2-Metoxifenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1344	2-Clorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1345	2-Fluorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1346	3-Metilfenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1347	3-Metoxifenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1348	3-Clorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1349	3-Fluorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1350	4-Metilfenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1351	4-Metoxifenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1352	4-Clorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1353	4-Fluorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1354	2,4-Difluorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1355	2,6-Difluorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1356	3,5-Difluorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1357	2,4-Diclorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1358	2,6-Diclorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1359	3,5-Diclorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1360	2-Cloro-4-fluorofenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1361	Piridin-2-ilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1362	Piridin-4-ilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1363	Tien-2-ilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1364	3-Trifluorometilfenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1365	3-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1366	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1367	4-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1368	Fenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1369	2-Metilfenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1370	2-Metoxifenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1371	2-Clorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1372	2-Fluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1373	3-Metilfenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1374	3-Metoxifenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1375	3-Clorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1376	3-Fluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1377	4-Metilfenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1378	4-Metoxifenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1379	4-Clorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1380	4-Fluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1381	2,4-Difluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1382	2,6-Difluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1383	3,5-Difluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1384	2,4-Diclorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1385	2,6-Diclorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1386	3,5-Diclorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1387	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1388	Piridin-2-ilo	Alilo	1	4-Cl
A-1389	Piridin-4-ilo	Alilo	1	4-Cl
A-1390	Tien-2-ilo	Alilo	1	4-Cl
A-1391	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1392	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1393	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1394	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	4-Cl
A-1395	Fenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1396	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1397	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1398	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1399	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1400	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1401	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1402	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1403	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1404	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1405	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1406	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1407	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1408	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1409	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1410	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1411	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1412	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1413	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1414	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1415	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1416	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1417	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1418	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1419	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1420	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1421	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1422	Fenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1423	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1424	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1425	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1426	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1427	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1428	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1429	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1430	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1431	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1432	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1433	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1434	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1435	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1436	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1437	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1438	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1439	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1440	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1441	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1442	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1443	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1444	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1445	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1446	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1447	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1448	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1449	Fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1450	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1451	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1452	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1453	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1454	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1455	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1456	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1457	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1458	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1459	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1460	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1461	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1462	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1463	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1464	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1465	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1466	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1467	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1468	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1469	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1470	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1471	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1472	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1473	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1474	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1475	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1476	Fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1477	2-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1478	2-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1479	2-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1480	2-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1481	3-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1482	3-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1483	3-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1484	3-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1485	4-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1486	4-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1487	4-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1488	4-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1489	2,4-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1490	2,6-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1491	3,5-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1492	2,4-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1493	2,6-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1494	3,5-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1495	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1496	Piridin-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1497	Piridin-4-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1498	Tien-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1499	3-Trifluorometilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1500	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1501	4-(Morfolin-4-il)metil)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1502	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	4-Cl
A-1503	Fenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1504	2-Metilfenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1505	2-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1506	2-Clorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1507	2-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1508	3-Metilfenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1509	3-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1510	3-Clorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1511	3-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1512	4-Metilfenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1513	4-Metoxifenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1514	4-Clorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1515	4-Fluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1516	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1517	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1518	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1519	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1520	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1521	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1522	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1523	Piridin-2-ilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1524	Piridin-4-ilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1525	Tien-2-ilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1526	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1527	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1528	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1529	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1530	Fenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1531	2-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1532	2-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1533	2-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1534	2-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1535	3-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1536	3-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1537	3-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1538	3-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1539	4-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1540	4-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1541	4-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1542	4-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1543	2,4-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1544	2,6-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1545	3,5-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1546	2,4-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1547	2,6-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1548	3,5-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1549	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1550	Piridin-2-ilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1551	Piridin-4-ilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1552	Tien-2-ilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1553	3-Trifluorometilfenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1554	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1555	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl
A-1556	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1557	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1558	2-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1559	2-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1560	2-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1561	2-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1562	3-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1563	3-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1564	3-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1565	3-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1566	4-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1567	4-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1568	4-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1569	4-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1570	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1571	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1572	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1573	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1574	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1575	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1576	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1577	Piridin-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1578	Piridin-4-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1579	Tien-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1580	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1581	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1582	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1583	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1584	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1585	2-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1586	2-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1587	2-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1588	2-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1589	3-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1590	3-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1591	3-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1592	3-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1593	4-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1594	4-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1595	4-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1596	4-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1597	2,4-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1598	2,6-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1599	3,5-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1600	2,4-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1601	2,6-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1602	3,5-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1603	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1604	Piridin-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1605	Piridin-4-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1606	Tien-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1607	3-Trifluorometilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1608	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1609	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1610	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	4-Cl
A-1611	Fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1612	2-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1613	2-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1614	2-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1615	2-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1616	3-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1617	3-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1618	3-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1619	3-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1620	4-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1621	4-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1622	4-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1623	4-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1624	2,4-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1625	2,6-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1626	3,5-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1627	2,4-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1628	2,6-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1629	3,5-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1630	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1631	Piridin-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1632	Piridin-4-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1633	Tien-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1634	3-Trifluorometilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1635	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1636	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1637	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	4-Cl
A-1638	Fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1639	2-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1640	2-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1641	2-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1642	2-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1643	3-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1644	3-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1645	3-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1646	3-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1647	4-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1648	4-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1649	4-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1650	4-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1651	2,4-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1652	2,6-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1653	3,5-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1654	2,4-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1655	2,6-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1656	3,5-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1657	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1658	Piridin-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1659	Piridin-4-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1660	Tien-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1661	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1662	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1663	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1664	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	4-Cl
A-1665	Fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1666	2-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1667	2-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1668	2-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1669	2-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1670	3-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1671	3-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1672	3-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1673	3-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1674	4-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1675	4-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1676	4-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1677	4-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1678	2,4-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1679	2,6-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1680	3,5-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1681	2,4-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1682	2,6-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1683	3,5-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1684	2-Cloro-4-fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1685	Piridin-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1686	Piridin-4-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1687	Tien-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1688	3-Trifluorometilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1689	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1690	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1691	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1692	Fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1693	2-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1694	2-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1695	2-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1696	2-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1697	3-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1698	3-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1699	3-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1700	3-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1701	4-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1702	4-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1703	4-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1704	4-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1705	2,4-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1706	2,6-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1707	3,5-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1708	2,4-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1709	2,6-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1710	3,5-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1711	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1712	Piridin-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1713	Piridin-4-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1714	Tien-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1715	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1716	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1717	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1718	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1719	Fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1720	2-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1721	2-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1722	2-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1723	2-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1724	3-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1725	3-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1726	3-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1727	3-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1728	4-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1729	4-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1730	4-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1731	4-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1732	2,4-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1733	2,6-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1734	3,5-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1735	2,4-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1736	2,6-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1737	3,5-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1738	2-Cloro-4-fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1739	Piridin-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1740	Piridin-4-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1741	Tien-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1742	3-Trifluorometilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1743	3-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1744	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1745	4-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1746	Fenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1747	2-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1748	2-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1749	2-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1750	2-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1751	3-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1752	3-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1753	3-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1754	3-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1755	4-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1756	4-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1757	4-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1758	4-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1759	2,4-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1760	2,6-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1761	3,5-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1762	2,4-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1763	2,6-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1764	3,5-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1765	2-Cloro-4-fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1766	Piridin-2-ilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1767	Piridin-4-ilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1768	Tien-2-ilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1769	3-Trifluorometilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1770	3-(Morfolin-4-ilo)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1771	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1772	4-(Morfolin-4-ilo)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1773	ciclopropilo	n-Propilo	1	4-Cl
A-1774	ciclopropilo	Alilo	1	4-Cl
A-1775	ciclopropilo	Ciclopropilo	1	4-Cl
A-1776	ciclopropilo	Ciclobutilo	1	4-Cl
A-1777	ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	1	4-Cl
A-1778	ciclopropilo	3-(Morfolin-4-ilo)propilo	1	4-Cl
A-1779	ciclopropilo	Bencilo	1	4-Cl
A-1780	ciclopropilo	2-Feniletilo	1	4-Cl
A-1781	ciclopropilo	Piridin-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1782	ciclopropilo	2-(Piridin-2-ilo)etilo	1	4-Cl
A-1783	ciclopropilo	3-(Piridin-3-ilo)etilo	1	4-Cl
A-1784	ciclopropilo	1,3-Benzoxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1785	ciclopropilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1786	ciclopropilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	4-Cl
A-1787	ciclopropilo	1,3-Tiazol-2-ilo	1	4-Cl
A-1788	ciclopropilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	4-Cl
A-1789	Fenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1790	2-Metilfenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1791	2-Metoxifenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1792	2-Clorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1793	2-Fluorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1794	3-Metilfenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1795	3-Metoxifenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1796	3-Clorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1797	3-Fluorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1798	4-Metilfenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1799	4-Metoxifenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1800	4-Chlorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1801	4-Fluorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1802	2,4-Difluorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1803	2,6-Difluorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1804	3,5-Difluorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1805	2,4-Diclorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1806	2,6-Diclorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1807	3,5-Diclorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1808	2-Cloro-4-fluorofenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1809	Piridin-2-ilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1810	Piridin-4-ilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1811	Tien-2-ilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1812	3-Trifluorometilfenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1813	3-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1814	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1815	4-(Morfolin-4-il)fenilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-1816	Fenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1817	2-Metilfenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1818	2-Metoxifenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1819	2-Chlorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1820	2-Fluorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1821	3-Metilfenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1822	3-Metoxifenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1823	3-Chlorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1824	3-Fluorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1825	4-Metilfenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1826	4-Metoxifenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1827	4-Chlorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1828	4-Fluorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1829	2,4-Difluorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1830	2,6-Difluorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1831	3,5-Difluorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1832	2,4-Diclorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1833	2,6-Diclorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1834	3,5-Diclorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1835	2-Cloro-4-fluorofenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1836	Piridin-2-ilo	Alilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1837	Piridin-4-ilo	Alilo	1	5-Cl
A-1838	Tien-2-ilo	Alilo	1	5-Cl
A-1839	3-Trifluorometilfenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1840	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1841	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1842	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Alilo	1	5-Cl
A-1843	Fenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1844	2-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1845	2-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1846	2-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1847	2-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1848	3-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1849	3-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1850	3-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1851	3-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1852	4-Metilfenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1853	4-Metoxifenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1854	4-Clorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1855	4-Fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1856	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1857	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1858	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1859	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1860	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1861	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1862	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1863	Piridin-2-ilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1864	Piridin-4-ilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1865	Tien-2-ilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1866	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1867	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1868	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1869	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-1870	Fenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1871	2-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1872	2-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1873	2-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1874	2-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1875	3-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1876	3-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1877	3-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1878	3-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1879	4-Metilfenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1880	4-Metoxifenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1881	4-Clorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1882	4-Fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1883	2,4-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1884	2,6-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1885	3,5-Difluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1886	2,4-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1887	2,6-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1888	3,5-Diclorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1889	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1890	Piridin-2-ilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1891	Piridin-4-ilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1892	Tien-2-ilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1893	3-Trifluorometilfenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1894	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1895	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1896	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-1897	Fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1898	2-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1899	2-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1900	2-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1901	2-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1902	3-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1903	3-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1904	3-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1905	3-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1906	4-Metilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1907	4-Metoxifenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1908	4-Clorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1909	4-Fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1910	2,4-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1911	2,6-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1912	3,5-Difluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1913	2,4-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1914	2,6-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1915	3,5-Diclorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1916	2-Cloro-4-fluorofenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1917	Piridin-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1918	Piridin-4-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1919	Tien-2-ilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1920	3-Trifluorometilfenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1921	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1922	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1923	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-1924	Fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1925	2-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1926	2-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1927	2-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1928	2-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1929	3-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1930	3-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1931	3-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1932	3-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1933	4-Metilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1934	4-Metoxifenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1935	4-Clorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1936	4-Fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1937	2,4-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1938	2,6-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1939	3,5-Difluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1940	2,4-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1941	2,6-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1942	3,5-Diclorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1943	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1944	Piridin-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1945	Piridin-4-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1946	Tien-2-ilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1947	3-Trifluorometilfenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1948	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1949	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1950	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Morfolin-4-il)-propilo	1	5-Cl
A-1951	Fenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1952	2-Metilfenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1953	2-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1954	2-Clorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1955	2-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1956	3-Metilfenilo	Bencilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1957	3-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1958	3-Clorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1959	3-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1960	4-Metilfenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1961	4-Metoxifenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1962	4-Clorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1963	4-Fluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1964	2,4-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1965	2,6-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1966	3,5-Difluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1967	2,4-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1968	2,6-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1969	3,5-Diclorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1970	2-Cloro-4-fluorofenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1971	Piridin-2-ilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1972	Piridin-4-ilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1973	Tien-2-ilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1974	3-Trifluorometilfenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1975	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1976	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1977	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Bencilo	1	5-Cl
A-1978	Fenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1979	2-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1980	2-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1981	2-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1982	2-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1983	3-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1984	3-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1985	3-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1986	3-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1987	4-Metilfenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1988	4-Metoxifenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1989	4-Clorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1990	4-Fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1991	2,4-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1992	2,6-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1993	3,5-Difluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1994	2,4-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1995	2,6-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1996	3,5-Diclorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-1997	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1998	Piridin-2-ilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-1999	Piridin-4-ilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-2000	Tien-2-ilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-2001	3-Trifluorometilfenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-2002	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-2003	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-2004	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-Fenil-etilo	1	5-Cl
A-2005	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2006	2-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2007	2-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2008	2-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2009	2-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2010	3-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2011	3-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2012	3-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2013	3-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2014	4-Metilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2015	4-Metoxifenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2016	4-Clorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2017	4-Fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2018	2,4-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2019	2,6-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2020	3,5-Difluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2021	2,4-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2022	2,6-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2023	3,5-Diclorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2024	2-Cloro-4-fluorofenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2025	Piridin-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2026	Piridin-4-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2027	Tien-2-ilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2028	Fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2029	3-Trifluorometilfenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2030	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2031	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2032	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Piridin-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2033	2-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2034	2-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2035	2-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2036	2-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-2037	3-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2038	3-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2039	3-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2040	3-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2041	4-Metilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2042	4-Metoxifenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2043	4-Clorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2044	4-Fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2045	2,4-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2046	2,6-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2047	3,5-Difluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2048	2,4-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2049	2,6-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2050	3,5-Diclorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2051	2-Cloro-4-fluorofenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2052	Piridin-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2053	Piridin-4-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2054	Tien-2-ilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2055	3-Trifluorometilfenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2056	3-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2057	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2058	4-(Morfolin-4-il)fenilo	2-(Piridin-2-il)-etilo	1	5-Cl
A-2059	Fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2060	2-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2061	2-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2062	2-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2063	2-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2064	3-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2065	3-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2066	3-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2067	3-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2068	4-Metilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2069	4-Metoxifenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2070	4-Clorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2071	4-Fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2072	2,4-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2073	2,6-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2074	3,5-Difluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2075	2,4-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2076	2,6-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-2077	3,5-Diclorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2078	2-Cloro-4-fluorofenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2079	Piridin-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2080	Piridin-4-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2081	Tien-2-ilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2082	3-Trifluorometilfenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2083	3-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2084	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2085	4-(Morfolin-4-il)fenilo	3-(Piridin-2-il)-propilo	1	5-Cl
A-2086	Fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2087	2-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2088	2-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2089	2-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2090	2-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2091	3-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2092	3-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2093	3-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2094	3-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2095	4-Metilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2096	4-Metoxifenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2097	4-Clorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2098	4-Fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2099	2,4-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2100	2,6-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2101	3,5-Difluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2102	2,4-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2103	2,6-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2104	3,5-Diclorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2105	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2106	Piridin-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2107	Piridin-4-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2108	Tien-2-ilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2109	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2110	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2111	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2112	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Benzoxazol-2-il-metilo	1	5-Cl
A-2113	Fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2114	2-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2115	2-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2116	2-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-2117	2-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2118	3-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2119	3-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2120	3-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2121	3-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2122	4-Metilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2123	4-Metoxifenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2124	4-Clorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2125	4-Fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2126	2,4-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2127	2,6-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2128	3,5-Difluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2129	2,4-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2130	2,6-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2131	3,5-Diclorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2132	2-Cloro-4-fluorofenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2133	Piridin-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2134	Piridin-4-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2135	Tien-2-ilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2136	3-Trifluorometilfenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2137	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2138	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2139	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2140	Fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2141	2-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2142	2-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2143	2-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2144	2-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2145	3-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2146	3-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2147	3-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2148	3-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2149	4-Metilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2150	4-Metoxifenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2151	4-Clorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2152	4-Fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2153	2,4-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2154	2,6-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2155	3,5-Difluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2156	2,4-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-2157	2,6-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2158	3,5-Diclorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2159	2-Cloro-4-fluorofenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2160	Piridin-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2161	Piridin-4-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2162	Tien-2-ilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2163	3-Trifluorometilfenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2164	3-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2165	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2166	4-(Morfolin-4-il)fenilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2167	Fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2168	2-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2169	2-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2170	2-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2171	2-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2172	3-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2173	3-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2174	3-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2175	3-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2176	4-Metilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2177	4-Metoxifenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2178	4-Clorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2179	4-Fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2180	2,4-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2181	2,6-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2182	3,5-Difluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2183	2,4-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2184	2,6-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2185	3,5-Diclorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2186	2-Cloro-4-fluorofenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2187	Piridin-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2188	Piridin-4-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2189	Tien-2-ilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2190	3-Trifluorometilfenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2191	3-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2192	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2193	4-(Morfolin-4-il)fenilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl
A-2194	Fenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2195	2-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2196	2-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl

Nº	R ²	R ³	m	R ⁵
A-2197	2-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2198	2-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2199	3-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2200	3-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2201	3-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2202	3-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2203	4-Metilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2204	4-Metoxifenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2205	4-Clorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2206	4-Fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2207	2,4-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2208	2,6-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2209	3,5-Difluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2210	2,4-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2211	2,6-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2212	3,5-Diclorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2213	2-Cloro-4-fluorofenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2214	Piridin-2-ilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2215	Piridin-4-ilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2216	Tien-2-ilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2217	3-Trifluorometilfenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2218	3-(Morfolin-4-il)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2219	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2220	4-(Morfolin-4-il)fenilo	Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2221	ciclopropilo	n-Propilo	1	5-Cl
A-2222	ciclopropilo	Alilo	1	5-Cl
A-2223	ciclopropilo	Ciclopropilo	1	5-Cl
A-2224	ciclopropilo	Ciclobutilo	1	5-Cl
A-2225	ciclopropilo	Ciclopropilmetilo	1	5-Cl
A-2226	ciclopropilo	3-(Morfolin-4-ilo)propilo	1	5-Cl
A-2227	ciclopropilo	Bencilo	1	5-Cl
A-2228	ciclopropilo	2-Feniletilo	1	5-Cl
A-2229	ciclopropilo	Piridin-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2230	ciclopropilo	2-(Piridin-2-ilo)etilo	1	5-Cl
A-2231	ciclopropilo	3-(Piridin-3-ilo)etilo	1	5-Cl
A-2232	ciclopropilo	1,3-Benzoxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2233	ciclopropilo	1H-Bencimidazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2234	ciclopropilo	1,3-Oxazol-2-ilmetilo	1	5-Cl
A-2235	ciclopropilo	1,3-Tiazol-2-ilo	1	5-Cl
A-2236	ciclopropilo	CH ₂ -COO-CH ₃	1	5-Cl

La invención se refiere en particular a los compuestos de la fórmula I que se seleccionan entre el grupo que consiste en

5 N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(2-feniletil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[[2-(piridin-2-il)etil]amino]butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[[3-(piridin-2-il)propil]amino]butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 10 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(prop-2-en-1-ilamino)butan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 N-[4-(Piridin-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 N-(4-(Ciclopropilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-(4-(Ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 15 N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(3-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 20 N-[4-[(1,3-Benzoxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 N-(3,4-Dioxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 N-[4-[(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 25 N-[2-Oxo-4-fenil-3-((2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-piridinil)carbonil)amino]butanoil]glicinato de metilo,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-1-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 30 N-[4-[(1,3-Oxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-1-[4-(4-morfolinilmetyl)fenil]-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 35 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida,
 40 2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(2-feniletil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 (2R)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclopropilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 45 (2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(3-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 50 (2R)-N-[4-[(1,3-Benzoxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2R)-N-[4-[(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[2-Oxo-4-fenil-3-((2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-piridinil)carbonil)amino]butanoil]glicinato de metilo,
 55 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[4-[(1,3-Oxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 60 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-[4-(4-morfolinilmetyl)fenil]-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 65 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(2-feniletil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 (2R)-2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida,

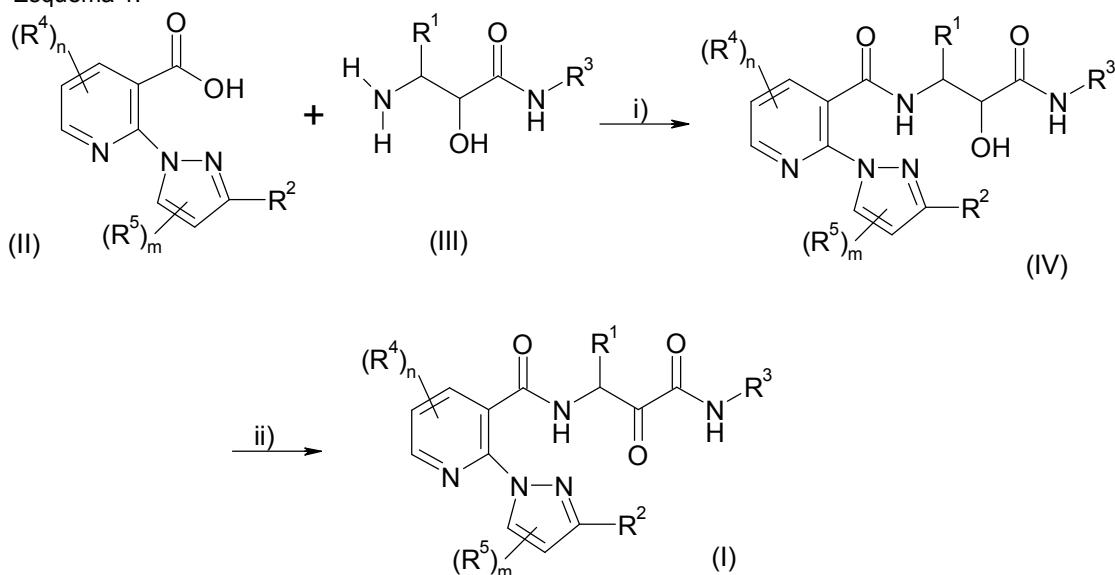
(2R)-2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 (2S)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[[2-(piridin-2-il)etil]amino]butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 (2S)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[[3-(piridin-2-il)propil]amino]butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2S)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(prop-2-en-1-ilamino)butan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2S)-N-[4-(Piridin-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2S)-N-(4-(Ciclopropilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-(4-(Ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[4-[(1,3-Benzoxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2S)-N-(3,4-Dioxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2S)-N-[4-[(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[2-Oxo-4-fenil-3-([2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-piridinil]carbonil)amino]butanoil]glicinato de metilo,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-{4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil}-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[4-[(1,3-Oxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-[4-(4-morfolinilmetyl)fenil]-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2S)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida,
 (2S)-2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,

35 los tautómeros de los mismos, los hidratos de los mismos, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos.

40 Los compuestos de la invención de la fórmula general I y los materiales de partida que se utilizan para prepararlos se pueden preparar de manera análoga a procesos conocidos en la química orgánica según se describen en trabajos de referencia de química orgánica, por ejemplo Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5^a edición, Wiley & Sons y la literatura citada en el mismo, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2^a edición, Weinheim, 1999 y la literatura citada en el mismo. Los compuestos de carboxamida de la invención de la fórmula general I se preparan ventosamente usando los métodos que se describen a continuación y/o en la sección experimental.

45 Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar de manera análoga a los esquemas y métodos descritos en el documento de Patente WO 99/54305, páginas 6-10 y en el documento de Patente WO 2008/080969, páginas 65-70. En el Esquema 1 se muestra un acceso importante a los compuestos de la fórmula I.

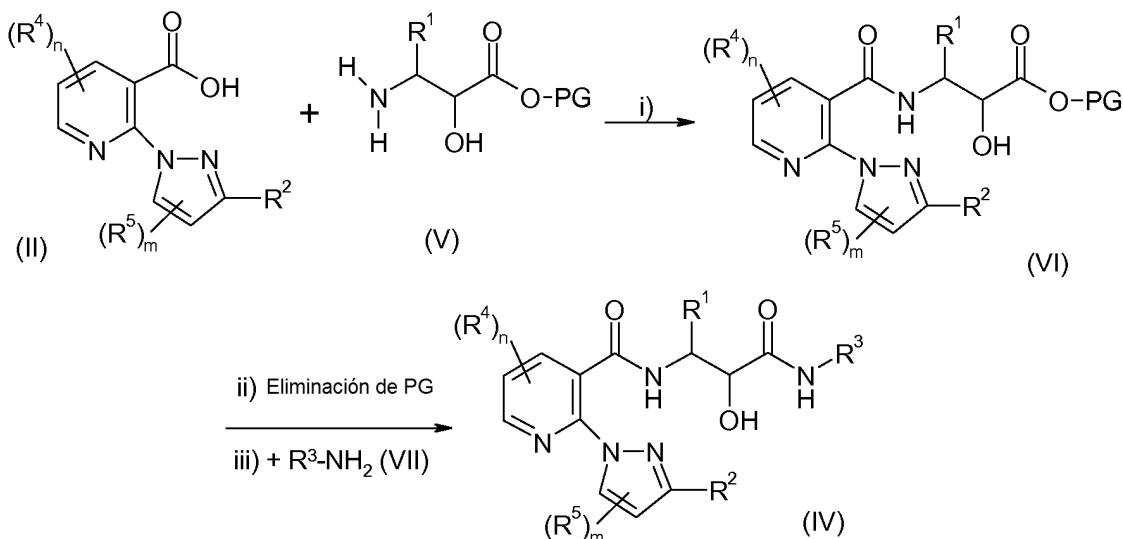
Esquema 1:



En el esquema 1, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, m y n tienen los significados mencionados previamente.

- 5 En un primer paso i), el ácido carboxílico II se convierte por reacción con una amino hidroxi amida III en la correspondiente hidroxi diamida IV. En este sentido, normalmente se utilizan métodos convencionales de acoplamiento de péptidos, según se describe por ejemplo en R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, páginas 972-976, o en Houben-Weil, *Methoden der organischen Chemie*, 4^a edición, E5, Cap. V. Puede ser ventajoso activar primero el ácido carboxílico II. Para tal fin, por ejemplo, el ácido carboxílico II se hace reaccionar con un agente de acoplamiento, por ejemplo una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), CDI (carbonildiimidazol), carbonildipirazol, DCI (diisopropilcarbodiimida) o 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en la presencia de hidroxibenzotriazol (HOBT), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol o N-hidroxisuccinimida, para obtener un éster activado IIa. También puede ser ventajoso preparar el éster activado IIa en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria. Otros agentes de acoplamiento adecuados para el paso I son los mencionados para el siguiente paso iii), tales como derivados benzotriazol, derivados piridinotriazol y activadores de fosfonio.
- 10 El éster activado IIa se hace reaccionar luego con la amino hidroxi amida de la fórmula III o su sal de hidrohaluro para dar la hidroxi diamida IV. La reacción normalmente tiene lugar en disolventes inertes anhidros tales como hidrocarburos clorados, por ejemplo diclorometano o dicloroetano, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano o 1,4-dioxano o carboxamidas, por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona. El paso i) normalmente se lleva a cabo a temperaturas en el rango entre -20 °C y +25 °C.
- 15 A continuación, en un segundo paso ii), el compuesto de hidroxi diamida IV se oxida al compuesto de carboxamida I de la invención. Hay diversas reacciones de oxidación convencionales que son apropiadas para ello (véase R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publisher, 1989, página 604 y siguientes) tales como, por ejemplo, la oxidación de Swern y oxidaciones análogas a la de Swern (T. T. Tidwell, *Synthesis* 1990, páginas 857-870) o la oxidación de Pfitzner-Moffatt. Los agentes oxidantes apropiados son dimetilsulfóxido (DMSO) en combinación con diciclohexilcarbodiimida o 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dimetilsulfóxido combinado con el complejo piridina-SO₃ o dimetilsulfóxido combinado con cloruro de oxalilo, hipoclorito de sodio/TEMPO (S. L. Harbenson *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 2918-2929) o compuestos de yodo hipervarientes tales como el reactivo de Dess-Martin (*J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155) o IBX (*J. Org. Chem.* 1995, 60, 7272). Según el agente oxidante utilizado, la oxidación del compuesto de hidroxi amida VI tiene lugar a temperaturas de -50 a +25 °C.
- 20 Como alternativa, los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar de acuerdo con la ruta de síntesis representada en el esquema 2.
- 25
- 30
- 35

Esquema 2:



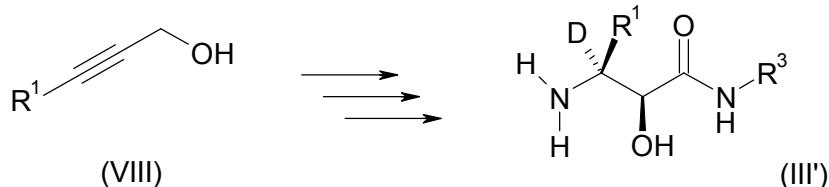
5 En el esquema 2, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , m y n tienen los significados mencionados previamente y la variable PG es un grupo protector.

10 En un primer paso i), el ácido carboxílico II se convierte por reacción con un amino hidroxi éster V en el correspondiente hidroxi amido VI usando el procedimiento descrito previamente para el paso análogo i) del esquema 1. El grupo protector PG del compuesto VI puede ser cualquier grupo protector conocido en la técnica por ser adecuado para bloquear grupos ácido carboxílico y se selecciona preferentemente entre alquilos C₁-C₆, en particular metilo y etilo. En el subsiguiente paso ii) se elimina el grupo protector PG usando métodos convencionales. En el caso de que PG sea un grupo alquilo la reacción se realiza preferentemente por tratamiento del compuesto VI con una base en un medio acuoso, por ejemplo hidróxido de litio en una mezcla de tetrahidrofurano (THF)/agua. En el siguiente paso iii) el ácido carboxílico resultante se acopla con la amina VII a la hidroxi diamida IV empleando un método de acoplamiento de péptidos como se describió previamente para el paso i) del esquema 1. El compuesto IV se convierte luego en el compuesto I de interés de acuerdo con el paso ii) del proceso precedente representado en el esquema 1.

20 Las amino hidroxi amidas III se pueden obtener comercialmente o se pueden preparar mediante los procesos divulgados en la literatura (véase, por ejemplo, S. L. Harbenson *et al.*, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-2929 o J. P. Burkhardt *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 3433-3436) o de manera análoga a los procesos descritos en los ejemplos de preparación.

25 Los 3-(S)-diastereómeros III' de los derivados de propanamida III que están deuterados en la posición 3, se pueden sintetizar comenzando a partir del alquinol VIII de manera análoga al proceso de 9 pasos descrito por F. Maltais *et al.*, *J. Med. Chem.* 2009, 52 (24), 7993-8001 (DOI 10.1021/jm901023f), como se muestra a continuación. De acuerdo con este proceso, la resolución quiral de la mezcla racémica obtenida como compuesto intermedio se efectúa por amidación con ácido desoxicólico. El empleo de los compuestos III' en la síntesis del esquema 1, permite obtener los compuestos I-D que se encuentran en configuración S en el átomo de carbono que lleva el radical R^1 .

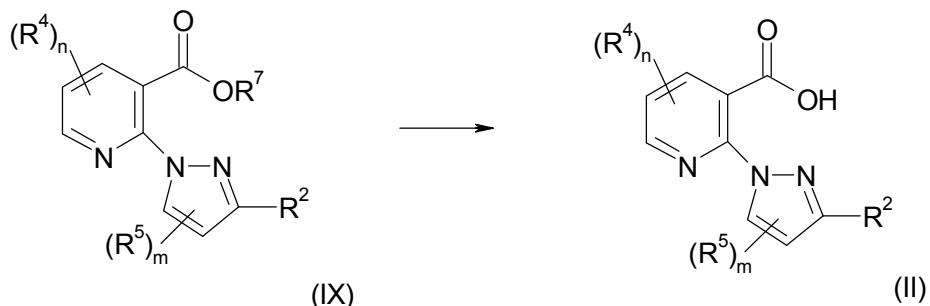
30



35 Las aminas VII y los amino hidroxi ésteres V se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procesos establecidos. Los derivados de los compuestos V que llevan hidrógeno en lugar de deuterio en el átomo de carbono unido a R^1 , se pueden obtener usando una variante evidente del proceso mencionado previamente de F. Maltais *et al.*

40 El ácido carboxílico II se puede preparar hidrolizando el éster carboxílico IX con ácidos o bases en condiciones en general comunes. La hidrólisis se efectúa preferentemente con bases tales como hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un medio acuoso,

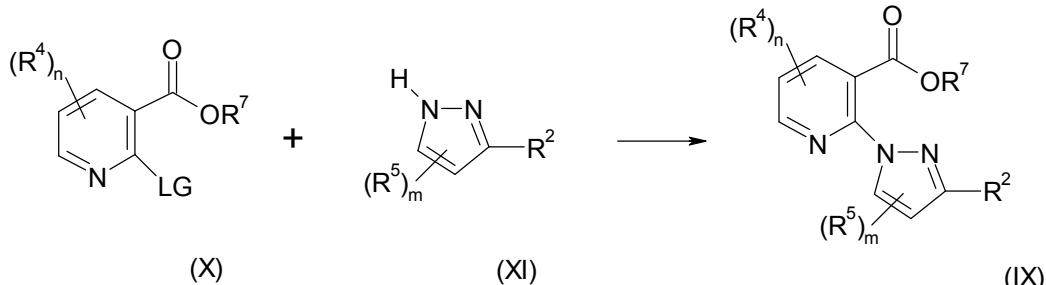
tal como en una mezcla de agua y disolventes orgánicos, por ejemplo alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura ambiente o a temperaturas altas tales como 25-100 °C.



- 5 En las fórmulas II y IX, R^2 , R^4 , R^5 , m y n tienen los significados mencionados previamente. En la fórmula IX, R^7 es alquilo, preferentemente alquilo C_1-C_6 .

10 El éster carboxílico de la fórmula IX se puede obtener ventajosamente haciendo reaccionar el éster carboxílico de la fórmula general X con un compuesto de pirazol XI, véase el Esquema 3.

Esquema 3:



- 15 En el Esquema 3, LG representa un grupo saliente nucleofílicamente desplazable. Los ejemplos de grupos salientes nucleofílicamente desplazables apropiados son halógenos, por ejemplo cloro o bromo o tosilato. R⁷ es alquilo, preferentemente alquilo C₁-C₆. R², R⁴, R⁵, m y n tienen los significados mencionados previamente.

20 Según se muestra en el Esquema 3, se hace reaccionar un éster X con un compuesto pirazol apropiado de la fórmula XI. La reacción se lleva a cabo normalmente en condiciones convencionales en presencia de una base en un disolvente inerte a temperaturas altas. Cuando fuera apropiado, puede ser ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de cantidades catalíticamente activas de un metal de transición, en particular de un metal del grupo 10 o 11 de la tabla periódica.

25 La reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura elevada sin diluyente o en un disolvente inerte tal como un éter, por ejemplo tetrahidrofurano o dioxano, carboxamidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, o un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o bien, o-, m- o p-xileno. La reacción tiene lugar en presencia de bases inorgánicas u orgánicas y de un éter corona. Las bases inorgánicas apropiadas son amidas con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como amida de sodio, carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como carbonato de potasio o carbonato de cesio, o hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de sodio. Las bases orgánicas apropiadas son aminas terciarias, tales como, por ejemplo, trimetilamina o trietilamina. Un éter corona apropiado es 18-corona-6. Cuando fuera apropiado se agrega una sal de Cu(I) tal como, por ejemplo, Cul, CuCN, Cu₂O como catalizador (véanse, por ejemplo, los documentos de Patente US 4.826.835 y WO 88/00468).

30

35 Los compuestos de pirazol XI se pueden adquirir o se pueden preparar mediante métodos convencionales, que se resumen brevemente más adelante, a partir de precursores que se pueden obtener comercialmente.

40 Los métodos generales para preparar pirazoles de la fórmula general XI se describen, por ejemplo, en R. Fusco en "The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazols, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazols and Condensed Rings", Wiley, R. H., editor; Wiley: Nueva York, 1967; Vol. 22, páginas 1-174; o J. Elguero, en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry"; Potts, K. T., Ed.; Pergamon: Oxford 1984; Vol. 5, páginas 291-298. Uno de los métodos que se utilizan más comúnmente es la ciclocondensación de compuestos 1,3-dicarbonílicos o análogos correspondientemente reactivos con hidrazina o derivados de hidrazina sustituidos.

45

Los pirazoles 3-aryl- o 3-heteroaryl-sustituidos XI se preparan de una manera particularmente ventajosa haciendo reaccionar hidrazina con compuestos de 1-aryl- o 1-heteroaryl-3-dimetilamino-2-propeno de manera análoga a los procesos descritos, por ejemplo, en M. A. Halcrow *et al.*; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1997, páginas 4025-4035. Los 1-aryl- o 1-heteroaryl-3-dimetilamino-2-propenos necesarios como material de partida se pueden preparar fácilmente condensando los compuestos de acetilo aromáticos análogos con dimetil acetal de N,N-dimetilformamida (o de manera análoga usando el correspondiente dietil acetal). La reacción se lleva a cabo normalmente sin diluyente o en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida o tolueno, a temperaturas altas. Es particularmente ventajoso introducir la energía de activación necesaria para la reacción en la mezcla de reacción también por medio de microondas y llevar a cabo la reacción a presión alta según se describe en A. K. Pleier, *Synthesis* 2001, 1, páginas 55-62.

Otra posibilidad general para preparar pirazoles sustituidos de la fórmula XI es el acoplamiento de Suzuki de los ácidos pirazolborónicos o ésteres pirazolborónicos apropiados según se describe por ejemplo en: N. Zhe *et al.*; *J. Med. Chem.* 2005, 48 (5), páginas 1569-1609; Young *et al.*; *J. Med. Chem.* 2004, 47 (6), páginas 1547-1552; C. Slee *et al.*; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 9, páginas 3243-3253. Una alternativa apropiada es también el acoplamiento de Stille de derivados halogenados de pirazol con organilos de estaño apropiados según describe por ejemplo J. Eluguero *et al.*; *Synthesis* 1997, 5, páginas 563-566.

Las mezclas de reacción se recogen de manera convencional, por ejemplo mezclándolas con agua, separando las fases y, cuando fuera apropiado, purificando los productos en bruto por cromatografía. En algunos casos los compuestos intermedios y productos finales se obtienen en la forma de aceites viscosos incoloros o de color pardusco pálido, que se liberan de compuestos volátiles o se purifican a presión reducida y a una temperatura moderadamente alta. Si los compuestos intermedios y productos finales se obtienen como sólidos, la purificación también se puede realizar por recristalización o digestión.

Si los compuestos I individuales no se pueden obtener por las rutas descritas anteriormente, se pueden preparar por derivatización de otros compuestos I.

Los compuestos de la invención muestran valores de K_i extremadamente bajos con respecto a la inhibición de calpaína y por lo tanto permiten una inhibición eficaz de la calpaína, especialmente la calpaína I, a niveles bajos en suero. Los compuestos de la invención muestran normalmente valores de K_i con relación a la inhibición *in vitro* de calpaína < 1500 nM, preferentemente < 800 nM, en particular < 400 nM y específicamente ≤ 250 nM. Por lo tanto, los compuestos de la invención son particularmente apropiados para el tratamiento de trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína.

Además, los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de calpaína, es decir, la inhibición de otras cisteína proteasas tales como catepsina B, catepsina K, catepsina L o catepsina S solamente tiene lugar a concentraciones que son claramente mayores que las concentraciones necesarias para la inhibición de calpaína. Por lo tanto, los compuestos de la invención deberían mostrar claramente menos efectos secundarios que los compuestos de la técnica anterior que comparativamente no son selectivos con relación a la inhibición de calpaína y asimismo inhiben otras cisteína proteasas.

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina B, expresada en la forma de una proporción entre la K_i para la inhibición de catepsina B y la K_i para la inhibición de calpaína ≥ 5 , en particular ≥ 9 y específicamente ≥ 30 .

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina K, expresada en la forma de una proporción entre la K_i para la inhibición de catepsina K y la K_i para la inhibición de calpaína ≥ 5 , en particular ≥ 9 y específicamente ≥ 30 .

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina L, expresada en la forma de una proporción entre la K_i para la inhibición de catepsina L y la K_i para la inhibición de calpaína ≥ 5 , en particular ≥ 10 y específicamente ≥ 50 .

Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen una selectividad con relación a la inhibición de catepsina S, expresada en la forma de una proporción entre la K_i para la inhibición de catepsina S y la K_i para la inhibición de calpaína ≥ 5 , en particular ≥ 10 y específicamente ≥ 50 .

Además, los compuestos de la presente invención presentan una mayor estabilidad en el citosol de células humanas, que contribuye marcadamente a su buena estabilidad metabólica global. La estabilidad citosólica se puede medir, por ejemplo, incubando una solución de un compuesto de la invención con citosol de hígado de especies particulares (por ejemplo, rata, perro, mono o ser humano) y determinando la semivida del compuesto en estas condiciones. A partir de las semividas más largas, es posible concluir que hay una mejora en la estabilidad metabólica del compuesto. La estabilidad en presencia de citosol de hígado humano es de particular interés porque permite predecir la degradación metabólica del compuesto en el hígado humano. Por ello, es más probable que los compuestos con mayor estabilidad citosólica se degraden a velocidades reducidas en el hígado. Una degradación

- metabólica más lenta en el hígado puede causar a su vez concentraciones más altas y/o de mayor duración (niveles eficaces) del compuesto en el cuerpo, de manera que aumenta la semivida de eliminación de los compuestos de la invención. Los niveles eficaces mayores y/o de mayor duración pueden causar una mejor eficacia del compuesto en el tratamiento o la profilaxis de diversas enfermedades dependientes de calpaína. Una estabilidad metabólica mejorada también puede causar un aumento de la biodisponibilidad después de la administración oral, porque el compuesto se somete, después de absorberse en el intestino, a una menor degradación metabólica en el hígado (denominado efecto de primera pasada). Una mayor biodisponibilidad oral permitirá una mejor eficacia del compuesto después de la administración oral, debido al aumento de la concentración (nivel eficaz) del compuesto.
- 10 Por lo tanto, debido a su mayor estabilidad citosólica los compuestos de la invención permanecen en el citosol durante períodos prolongados, es decir presentan una menor eliminación citosólica, y por ello deberían mostrar una farmacocinética humana mejorada.
- 15 Por lo tanto, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención presentan una eliminación citosólica en el citosol de hígado humano $\leq 30 \text{ }\mu\text{l/min/mg}$, en particular $\leq 15 \text{ }\mu\text{l/min/mg}$.
- 20 La estabilidad citosólica mejorada de los compuestos de acuerdo con la presente invención probablemente se debe principalmente a su menor susceptibilidad a las aldo-ceto reductasas (AKR) que intervienen en la degradación metabólica de los compuestos que tienen un grupo carbonilo en el citosol de hígado de seres humanos y monos. Por consiguiente, la reducción catalizada por AKR de las cetoamidas de la fórmula I debería ser menos pronunciada que en el caso de las cetoamidas menos estables. Por ende, la relación de la concentración del compuesto precursor, es decir la cetoamida de la fórmula I, con respecto a la concentración del metabolito, es decir la hidroxiamida proveniente de la cetoamida, es una medida de la estabilidad de los compuestos de la invención.
- 25 Por consiguiente, los compuestos preferidos de acuerdo con la invención tienen, después de una incubación en hepatocitos humanos durante 4 horas, una relación de la concentración del metabolito de hidroxiamida con respecto a su correspondiente compuesto precursor de la fórmula I ≤ 5 , en particular ≤ 2 y específicamente $\leq 0,5$.
- 30 Debido a su efecto inhibidor sobre la calpaína, su selectividad por la calpaína en comparación con otras cisteína proteasas y su estabilidad citosólica, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus tautómeros, sus hidratos y sus sales farmacéuticamente adecuadas son particularmente adecuados para el tratamiento de un trastorno o de una afección que está asociada con una actividad elevada de calpaína como se describe, por ejemplo, en la técnica anterior citada al comienzo.
- 35 Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína comprenden, en particular, trastornos neurodegenerativos, en especial aquellos trastornos neurodegenerativos que se producen como resultado de un déficit de suministro crónico al cerebro, de una isquemia (accidente cerebrovascular) o de un traumatismo tal como un traumatismo cerebral, y de los trastornos neurodegenerativos del mal de Alzheimer, mal de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington, también esclerosis múltiple y los daños al sistema nervioso
- 40 asociados con los mismos, en especial daños al nervio óptico (neuritis óptica) y los nervios que controlan el movimiento ocular. Por lo tanto, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al tratamiento de trastornos neurodegenerativos, en especial de los trastornos neurodegenerativos mencionados anteriormente en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos.
- 45 Los trastornos asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen epilepsia. Por lo tanto, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al tratamiento de la epilepsia en seres humanos, y con el uso de los compuestos de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la epilepsia.
- 50 Los trastornos o afecciones asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen dolor y afecciones dolorosas. Por lo tanto, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al tratamiento del dolor y las afecciones dolorosas en mamíferos, en especial en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor y las afecciones dolorosas.
- 55 Los trastornos o afecciones asociados con una actividad elevada de calpaína también incluyen lesiones cardíacas posteriores a isquemias cardíacas, lesiones renales después de isquemias renales, lesiones del músculo esquelético, distrofias musculares, daños debidos a la proliferación de células de músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas oftalmológicas o restenosis de vasos sanguíneos después de una angioplastia. Por lo tanto, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con un daño cardíaco posterior a isquemias cardíacas, daño renal posterior a isquemias renales, daño al músculo esquelético, distrofias musculares, daños debidos a la proliferación de células de músculo liso, vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas oftalmológicas o restenosis de vasos sanguíneos posterior a una angioplastia en mamíferos, en especial en seres humanos, y al uso de los compuestos de la invención en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos.
- 60
- 65

También resulta que la inhibición de calpaína suscita efectos citotóxicos sobre las células tumorales. Por lo tanto, los compuestos de la invención son apropiados para una quimioterapia de tumores y sus metástasis. Por lo tanto, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al uso de los compuestos de la invención en la terapia de tumores y metástasis, y a su uso en la elaboración de un medicamento para la terapia de tumores y metástasis.

5 También se ha descubierto que diversas discapacidades asociadas con un trastorno por VIH, en especial los daños en los nervios (neurotoxicidad inducida por VIH), están mediadas por calpaína y por lo tanto la inhibición de calpaína permite tratar o aliviar dichas discapacidades. Por lo tanto, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de pacientes con VIH. Por lo tanto, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de pacientes infectados con VIH, en especial para el tratamiento de las discapacidades causadas por una neurotoxicidad inducida por VIH, y a su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de pacientes con VIH.

10 15 También se ha descubierto que la liberación de interleuquina-I, TNF o péptidos beta-amiloideos (A β o péptidos A β) se puede reducir o inhibir completamente por inhibidores de calpaína. Por lo tanto, se pueden tratar las discapacidades o los trastornos asociados con niveles altos de interleuquina-I, TNF o A β usando los compuestos de la invención de la fórmula I, sus tautómeros y sus sales farmacéuticamente adecuadas. Por lo tanto, las realizaciones preferidas de la invención se refieren al uso de los compuestos de la invención para el tratamiento de discapacidades o trastornos asociados con niveles altos de interleuquina-I, TNF o A β tales como reumatismo, artritis reumatoide y a su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dichas discapacidades o trastornos.

20 25 Resulta además que la inhibición de calpaína es adecuada para el tratamiento de una infección por protozoarios (infección por protistas) como malaria o toxoplasmosis (Li *et al.*, *Mol Biochem Parasitol* 2007; 155(1) 26–32; Jung *et al.* *Archives of Pharmacol Research* (2009), 32(6), 899-906). Por ende, los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de infecciones por protozoarios como malaria o toxoplasmosis y para su uso en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de dichos trastornos o discapacidades.

30 35 Además de la estabilidad citosólica mejorada, los compuestos de la presente invención también se distinguen por una buena estabilidad contra la degradación en microsomas de hígado. La estabilidad microsomal de un compuesto se puede medir, por ejemplo, incubando una solución de dicho compuesto con microsomas de hígado provenientes de especies particulares (por ejemplo de rata, perro o seres humanos) y determinando la semivida del compuesto en dichas condiciones (RS Obach, *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2001, 4, 36-44). Su buena estabilidad microsomal contribuye a la estabilidad metabólica mejorada global de los compuestos de la invención.

40 45 Los compuestos de la presente invención también se caracterizan por mostrar una actividad farmacológica mejorada, en comparación con los compuestos de carboxamida divulgados en la técnica anterior, en los pacientes o modelos animales pertinentes, permitiendo indicaciones de pronóstico para su uso en tratamientos.

50 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas (es decir, medicamentos) que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y, cuando fuera apropiado, uno o más vehículos de fármaco adecuados.

55 Los vehículos de fármaco se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

45 50 Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en la elaboración de composiciones farmacéuticas para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, y se pueden administrar a animales o seres humanos en formas de dosificación unitaria, mezcladas con vehículos farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de las discapacidades o enfermedades mencionadas anteriormente.

55 60 Las formas de dosificación unitaria que son apropiadas incluyen formas para la administración oral, como por ejemplo comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para administración oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal; aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración rectal.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en cremas, ungüentos o lociones para administración tópica.

60 Para conseguir el efecto profiláctico o terapéutico deseado, las dosis del ingrediente activo básico pueden variar entre 0,01 y 50 mg por kg de peso corporal y por día.

65 Cada dosis unitaria puede comprender entre 0,05 y 5000 mg, preferentemente entre 1 y 1000 mg, del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéutico. Esta dosis individual puede administrarse entre 1 y 5 veces por día, de modo que se administra una dosis diaria entre 0,5 y 25000 mg, preferentemente entre 1 y 5000 mg.

Si se prepara una composición sólida en la forma de comprimidos, el ingrediente principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio, etc.

5 Los comprimidos se pueden recubrir con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia apropiada o se pueden tratar de otra manera para que muestren una actividad prolongada o demorada y para liberar de manera continua una cantidad predeterminada del ingrediente activo básico.

10 Se obtiene una preparación en la forma de cápsulas de gelatina mezclando el ingrediente activo con un diluyente y recogiendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.

15 Una preparación en la forma de un jarabe o elixir o para administrar en forma de gotas puede comprender ingredientes activos junto con un edulcorante, preferentemente bajo en calorías, metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un saborizante y un colorante apropiado.

20 15 Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden comprender los ingredientes activos mezclados con dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión tales como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o mejoradores del sabor.

25 20 La administración rectal se efectúa mediante el uso de supositorios que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se realiza usando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que comprenden dispersantes y/o agentes humectantes farmacológicamente apropiados, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.

30 25 El ingrediente activo básico también se puede formular como microcápsulas o liposomas/centrosomas, de ser apropiado con uno o más vehículos o aditivos.

35 Además de los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros, sus hidratos o sus sales farmacéuticamente adecuadas, las composiciones de la invención pueden comprender otros ingredientes activos básicos que puedan ser beneficiosos para el tratamiento de las discapacidades o enfermedades indicadas previamente.

40 30 Por lo tanto, la presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas en las que hay presentes diversos ingredientes activos básicos juntos, donde por lo menos uno de ellos es un compuesto de la invención.

45 35 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin restringir la misma. Según el manejo de la reacción y el aislamiento y purificación, los compuestos de la invención están presentes como mezclas de compuestos de la fórmula I y los correspondientes hidratos de la fórmula I-H. En general, la conversión en los compuestos de carbonilo puros tiene lugar por tratamiento de las sustancias con HCl en un disolvente inerte.

Ejemplos de preparación

50 40 Los compuestos intermedios usados se encontraron disponibles en el mercado o se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento de Patente WO 2008/080969.

Ejemplo 1:

55 45 N-{3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(2-feniletil)amino]butan-2-il}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

1.1 3-(2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

60 50 Se agregaron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (4,47g, 23,3 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (3,57g, 23,3 mmol) y trietilamina (Et₃N) (4,5 ml, 32,3 mmol) de forma sucesiva a una solución de ácido 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotínico (6,0 g, 21,8 mmol) y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio (6,60 g, 25,4 mmol) en clorometano (300 ml) a 5 °C, y la mezcla se agitó a 5 °C durante aproximadamente 5 minutos. El pH se ajustó a 10 agregando 6 ml de Et₃N, la mezcla se agitó durante 1 h a 5 °C y luego durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró luego a presión reducida, se vertió sobre 1000 ml de agua, el precipitado formado se retiró por filtración con succión y se secó al vacío para dar 7,8 g, que se trataron con 100 ml de metil-terc-butiléter para dar 7,39 g del producto deseado; ESI-MS [M+H]⁺: 489,2.

1.2 Ácido 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

65 60 A una suspensión de 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo (4500 mg, 9,21 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (500 ml) se agregó hidróxido de litio (LiOH) (441 mg, 18,42 mmol) en agua (100 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Una vez completa la reacción (tlc: CH₂Cl₂ + 10 % (v/v) de metanol) la mezcla se concentró a presión reducida y luego de la adición de agua (300 ml) se acidificó usando HCl 2 N. El precipitado formado se retiró por filtración y se secó para dar 4,13 g de un sólido amorfo blanco. RMN ¹H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 12,78 (ancho, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,75

(m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,18 (m, 6H), 7,0 (m, 1H), 5,26 (ancho, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,82 y 2,67 (cada uno m, 1H).

1.3 2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-oxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

5 Siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el paso de reacción 1.1, se convirtieron ácido 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico y 2-feniletanamina en la amida correspondiente usando EDC y HOBt. Como tratamiento posterior la mezcla obtenida se concentró, y se vertió sobre 100 ml de agua. El precipitado formado se retiró por filtración y se secó para dar 399 mg de un sólido amorpho que se purificó 10 adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + 0$ a 5 % (v/v) de metanol). Las fracciones combinadas se concentraron a presión reducida para dar 790 mg de un aceite transparente, que solidificó 15 al tratarse con diclorometano y n-pentano para dar 211 mg de un sólido amorpho blanco; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 564,2.

1.4 N-{3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(2-feniletil)amino]butan-2-il}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

15 Se agregaron EDC (520 mg, 2,71 mmol) y ácido 2,2-dicloroacético (0,14 ml, 1,69 mmol) a una solución de 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-oxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida (191 mg, 0,339 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (9 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Como 20 tratamiento posterior la mezcla de reacción se mezcló con 100 ml de salmuera y solución sat. de NaHCO_3 (1:1 (v/v)) durante 10 minutos. El sólido resultante se retiró por filtración con succión, se lavó con agua y se secó para dar 161 mg del producto crudo, el cual se recristalizó desde acetato de etilo para dar 92 mg de un sólido amorpho blanco; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 562,3.

25 RMN ^1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,93 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,15 (m, 10H), 6,99 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,35 (m, superpuesto con agua), 3,07 (m, 1H), 2,77 (m, 3H).

Ejemplo 2:

30 N-{3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

2.1 2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)nicotinamida

35 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con piridin-2-ilmetilamina; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 551,5.

2.2 N-{3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

Se oxidó 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 549,2.

40 RMN ^1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 9,29 (m, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,48 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,17 (m, 9H), 7,0 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 4,46 (d, 2H), 3,15 y 2,80 (cada uno m, 1H).

Ejemplo 3:

45 N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[[2-(piridin-2-il)etil]amino]butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

3.1 2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)nicotinamida

50 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 2-(piridin-2-il)etilamina; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,2.

3.2 N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[[2-(piridin-2-il)etil]amino]butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

55 Se oxidó 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(2-(piridin-2-il)etilamino)butan-2-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 563,3.

RMN ^1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,95 (m, 1H), 8,86 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,16 (m, 9H), 6,99 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,70 (m, 1H).

Ejemplo 4:

60 N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[[3-(piridin-2-il)propil]amino]butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

4.1 2-(3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)nicotinamida

65 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con 3-(piridin-2-il)propilamina; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$:

579,2.

4.2 N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(3-(piridin-2-il)propil]amino)butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

5 Se oxidó 2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(3-(piridin-2-il)propilamino)butan-2-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 577,2.
 RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,96 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,47 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,17 (m, 9H), 7,05 (m, 1H), 5,73 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 1,88 (m, 2H).

10 Ejemplo 5:

15 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

5.1 2-Hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-butanoato de etilo

20 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 comenzando a partir de ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotínico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio; ESI-MS $[M+H]^+$ = 471,2.

25 5.2 Ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico

Se saponificó 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-butanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2; ESI-MS $[M+H]^+$: 443,2.

25 RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,54 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 6,99 (d, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 2,80 y 2,67 (cada uno m, 1H).

30 5.3 N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

30 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con ciclopropilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 482,2.

35 5.4 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

35 Se oxidó N-(4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 480,2.

35 RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,91 (dd, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,27 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 5,57 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 0,89 y 0,58 (cada uno m, 2H).

40 Ejemplo 6:

N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(prop-2-en-1-ilamino)butan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

45 6.1 N-(4-(Alilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

45 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con alilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 482,2.

50 6.2 N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(prop-2-en-1-ilamino)butan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

50 Se oxidó N-(4-(alilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 480,2.

50 RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 9,09 (dd, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,17 (m, 5H), 7,0 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,12 y 2,87 (cada uno m, 1H).

55 Ejemplo 7 (comparativo):

60 N-(4-(Metilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

60 7.1 N-(3-Hidroxi-4-(metilamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

65 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con metilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 456,2.

7.2 N-(4-(Metilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

Se oxidó N-(3-hidroxi-4-(metilamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 454,2.

5 RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,92 (m, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,17 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 5,57 (m, 1H), 3,10 y 2,67 (cada uno m, 1H), 2,67 (s, 3H).

Ejemplo 8:

10 N-[4-(Piridin-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

8.1 N-(3-Hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

15 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con piridin-2-ilmetilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 533,2.

8.2 N-[4-(Piridin-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

20 Se oxidó N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(piridin-2-ilmetilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 531,2.

RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 9,48 (m, 1H), 9,19 (dd, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,51 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38-7,13 (m, 11H), 7,00 (d, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,14 y 2,82 (cada uno m, 1H).

Ejemplo 9:

25 N-(4-(Ciclopropilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

9.1 N-(4-(Ciclopropilmetilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

30 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con ciclopropilmetilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 496,2.

9.2 N-(4-(Ciclopropilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

35 Se oxidó N-(4-(ciclopropilmetilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 494,2.

RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,94 (m, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,14 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,35 (m, 2H).

40

Ejemplo 10:

N-(4-(Ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

45 10.1 N-(4-(Ciclobutilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con ciclobutilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 496,2.

50 10.2 N-(4-(Ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

Se oxidó N-(4-(ciclobutilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 494,2.

55 RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,92 (m, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,17 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,12 y 2,75 (cada uno m, 1H), 2,07 (m, 4H), 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 11:

60 N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

11.1 N-(3-Hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

65 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con n-prop-1-ilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 484,2.

11.2 N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

Se oxidó N-(3-hidroxi-4-oxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 482,2.

5 RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,93 (m, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,17 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 3,11 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,82 (m, 3H).

Ejemplo 12:

10 N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

12.1 2-(4-Fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo

15 A una solución de fluoro-3-fenil-1H-pirazol (preparación de acuerdo con Hanamoto, T. *et al.*; Tetrahedron 2007, 63 (23), 5062-5070) (0,95 g, 5,86 mmol) y 2-cloro-nicotinato de etilo (2,3 g, 12,39 mmol) en DMF (35 ml) se agregaron K_2CO_3 (2,2 g, 15,92 mmol), 18-corona-6 (0,15 g, 0,568 mmol) y yoduro de potasio (0,10 g, 0,602 mmol) y la mezcla se calentó a 135 °C durante 2 h. Una vez completa la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano (210 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó, se retiró por filtración y se concentró para dar 3,0 g de un aceite amarillo, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 + 0-4 % (v/v) de metanol). Luego de la evaporación de las fracciones con producto combinadas se obtuvieron 1,49 g del producto deseado como un aceite; ESI-MS $[M+H]^+$: 312,1.

12.2 Ácido 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotínico

20 25 A 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinato de etilo (1,49 g, 4,79 mmol) en metanol (40 ml) se agregaron 8,5 ml de una solución acuosa de NaOH 2 M (17 mmol) por goteo a 10 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego durante 3h a 65 °C. Una vez completa la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en agua y se acidificó usando HCl 2 N. El precipitado formado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 1,23 g de un sólido amorpho blanco; ESI-MS $[M+H]^+$: 284,1.

30 30 12.3 4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo

35 A ácido 3-(terc-butoxicarbonilamino)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico (3 g, 10,16 mmol), se agregaron ciclopropanamina (780 μ l, 11,26 mmol) en diclorometano (70 ml) a 5 °C, EDC (2,4 g, 12,52 mmol), HOBr (1,9 g, 12,41 mmol) y Et_3N (3 ml, 21,52 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Una vez completa la reacción, se agregó diclorometano (100 ml), la solución se lavó con agua y salmuera, se secó, se retiró por filtración con succión y se concentró para dar 3,9 g de un aceite marrón que se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH_2Cl_2 + 5-30 % (v/v) de metanol). Luego de la evaporación de las fracciones con producto combinadas se obtuvieron 0,82 g de un aceite pálido; ESI-MS $[M-Boc+H]^+$: 235,1.

40 40 12.4 Cloruro de 4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio

45 Se agitó 4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (780 mg, 2,332 mmol) en diclorometano (30 ml) junto con 2 ml de HCl (solución 4 M en dioxano) durante 3 h a temperatura ambiente, luego se agregaron 1 ml de HCl y 5 ml de metanol y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se coevaporó 2 x con tolueno, luego se trató el residuo con n-pentano y se secó para dar 550 mg de un sólido blanco; ESI-MS $[M+H]^+$: 235,1.

50 50 12.5 N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

55 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido 2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotínico y cloruro de 4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. El producto en bruto obtenido se trató con una mezcla de diclorometano y n-pentano para dar 148 mg del producto deseado; ESI-MS $[M+H]^+$: 500,2.

55 55 12.6. N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

60 Se oxidó N-(4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4 dando 113 mg del producto como un sólido blanco; ESI-MS $[M+H]^+$: 498,2. RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,95 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,15 (m, 5H), 5,55 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,43 (m, 2H).

Ejemplo 13:

N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

5 13.1 N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4-oxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 2-hidroxi-4-(4-fluorofenil)-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con ciclopropilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 500,2.

10 13.2 N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

Se oxidó N-(4-(ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-4-oxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 498,15.

15 RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,90 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,17 (m, 12H), 6,97 (m, 3H), 5,50 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,67 (m, 3H), 0,66 (m, 2H), 0,47 (m, 2H).

Ejemplo 14:

N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(3-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

20 14.1 Ácido 4-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico

Se saponificó 2-hidroxi-4-(3-fluorofenil)-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-butanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2; ESI-MS $[M+H]^+$: 461,15.

25 14.2 N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4-oxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 4-(3-fluorofenil)-2-hidroxi-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con ciclopropilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 500,2.

30 14.3 N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(3-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

Se oxidó N-(4-(ciclopropilamino)-1-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-4-oxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 498,2.

35 14.4 RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,94 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 6,99 (m, 4H), 5,51 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

Ejemplo 15:

40 N-{4-[(1,3-Benzoxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

15.1 N-(4-(Benzodioxazol-2-ilmetilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

45 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 4-fenil-2-hidroxi-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con benzodioxazol-2-ilmetilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 573,2.

15.2 N-{4-[(1,3-Benzoxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida

50 Se oxidó N-(4-(Benzodioxazol-2-ilmetilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 571,2.

RMN 1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 9,48 (m, 1H), 8,99 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,72 (m, 6H), 7,39 (m, 5H), 7,33 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,65 (d, 2H), 3,16 y 2,82 (cada uno m, 1H).

Ejemplo 16:

55 55 N-(4-(Bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

16.1 N-(4-(Bencilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

60 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 4-fenil-2-hidroxi-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con bencilamina; ESI-MS $[M+H]^+$: 532,2.

16.2 N-(4-(Bencilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

65 Se oxidó N-(4-(bencilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[M+H]^+$: 530,2.

RMN ^1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 9,25 (t, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,47 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 8H), 7,09 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 5,54 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,05 y 2,82 (cada uno m, 1H).

Ejemplo 17:

5

N-(3,4-Dioxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

17.1 N-(3-Hidroxi-4-oxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

10 La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 4-fenil-2-hidroxi-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico con 2-feniletilamina; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 546,2.

17.2 N-(3,4-Dioxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

15 Se oxidó N-(3-hidroxi-4-oxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de manera análoga al paso de reacción 1.4; ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 544,2.

RMN ^1H (400 MHz DMSO) δ [ppm]: 8,09 (m, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 13H), 6,99 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,75 (m, superpuesto con agua), 3,07 (m, 1H), 2,73 (m, 3H).

20 Ejemplo 18 (comparativo):

N-(3-Amino-1-bencil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

25 El compuesto del título es idéntico al compuesto del Ejemplo 38 del documento de Patente WO 08/080969 y se preparó como se describe en el mismo.

Ejemplo 19:

30

N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

19.1 N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500,2.

35

19.2 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 498,2.

RMN ^1H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,92 (d, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,15 (m, 5H), 5,55 (m, 1H), 3,10 y 2,74 (cada uno m, 1H), 2,67 (d, 1H).

40

Ejemplo 20:

N-[4-[(1H-Bencimidazol-2-il)metil]amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

45

20.1 N-(4-((1H-Benzo[d]imidazol-2-il)metilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 572,3.

50

20.2 N-[4-[(1H-Bencimidazol-2-il)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 570,3.

RMN ^1H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 9,15 (m, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,18 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,54 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,17 y 2,86 (cada uno dd, 1H).

55

Ejemplo 21:

N-[2-Oxo-4-fenil-3-({[2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-piridinil]carbonil}amino)butanoil]glicinato de metilo

60

21.1 2-(2-Hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanamido)acetato de metilo

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 514,2.

21.2 N-[2-Oxo-4-fenil-3-({[2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-piridinil]carbonil}amino)butanoil]glicinato de metilo

ESI-MS [M+H⁺]: 512,2.

5 RMN ¹H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 9,15 (m, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,18 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,54 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,17 y 2,86 (cada uno dd, 1H).

Ejemplo 22:

10 N-[4-(Ciclopropilamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

22.1 N-[4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-4-oxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H⁺]: 512,2.

15 22.2 N-[4-(Ciclopropilamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H⁺]: 510,2.

20 RMN ¹H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,87 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 0,67 y 0,57 (cada uno m, 2H).

Ejemplo 23:

25 N-[4-(Ciclopropilamino)-1-{4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil}-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

23.1 N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-1-(4-(2-(4-morfolinil)etoxi)fenil)-4-oxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

30 ESI-MS [M+H⁺]: 611,3.

23.2 N-[4-(Ciclopropilamino)-1-{4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil}-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H⁺]: 609,3.

35 Ejemplo 24:

N-{4-[(1,3-Oxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

24.1 N-(3-Hidroxi-4-(oxazol-2-ilmetilamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

40 ESI-MS [M+H⁺]: 523,3.

24.2 N-{4-[(1,3-Oxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

45 ESI-MS [M+H⁺]: 521,2.

RMN ¹H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 9,38 (m, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,19 (m, 6H), 7,01 (d, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,15 y 2,84 (cada uno dd, 1H).

Ejemplo 25:

50 N-{4-(Ciclopropilamino)-1-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-3,4-dioxo-2-butani}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

25.1 N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-1-(4-(morfolinometil)fenil)-4-oxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

55 ESI-MS [M+H⁺]: 581,2.

25.2 N-{4-(Ciclopropilamino)-1-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-3,4-dioxo-2-butani}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

60 ESI-MS [M+H⁺]: 579,3.

RMN ¹H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,94 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,33 (superpuesto con agua), 3,10 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,03 y 0,67 (cada uno m, 2H).

Ejemplo 26:

N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-{3-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

5 26.1 N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(3-morfolinofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H⁺]: 567,2.

26.2 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-{3-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

10 ESI-MS [M+H⁺]: 565,2.

RMN ¹H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,85 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,71 (m 1H), 7,46 (m 1H), 7,44 (m 1H), 7,38 (s, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,18 (superpuesto, m, 1H), 3,08 (m, 1H), 0,68 y 0,56 (cada uno m, 2H).

15 Ejemplo 27:

N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

20 27.1 N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H⁺]: 500,2.

27.2 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

25 ESI-MS [M+H⁺]: 498,2.

RMN ¹H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,91 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,73 (m 2H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,12 (m, 5H), 6,85 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,75 (m, 2H), 0,68 y 0,57 (cada uno m, 2H).

30 Ejemplo 28:

N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

35 28.1 Ácido 2-hidroxi-4-fenil-3-(2-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)butanoico

ESI-MS [M+H⁺]: 550,2.

28.2 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

40 ESI-MS [M+H⁺]: 548,2.

RMN ¹H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,90 (d 1H), 8,68 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 (m, 5H), 5,48 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 0,66 y 0,56 (cada uno m, 2H).

45 Ejemplo 29:

N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

50 29.1 N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H⁺]: 483,2.

29.2 N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

55 ESI-MS [M+H⁺]: 481,2.

RMN ¹H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,95 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,33.(dd, 1H), 7,18 (m, 4H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,75 (m, 2H), 0,66 y 0,56 (cada uno m, 2H).

60 Ejemplo 30:

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

65 El resto ácido (R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico se preparó de manera análoga al procedimiento publicado por S. Marchalin *et al.*, *Synthetic Communications* 28(19), 3619 (1998).

30.1 3-((R)-1-(2-Fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.1 haciendo reaccionar ácido (R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico y cloruro de 4-etoxi-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-aminio. ESI-MS $[M+H]^+$ = 443,2.

30.2 Ácido 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

Se saponificó 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo de manera análoga al paso de reacción 1.2. ESI-MS $[M+H]^+$ = 415,2.

30.3 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al paso de reacción 1.3 haciendo reaccionar ácido 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropanamina usando HATU (1,2 equivalentes) como agente de acoplamiento y DIPEA (3 equivalentes) como base. ESI-MS $[M+H]^+$ = 454,2.

30.4 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

Se oxidó (2R)-N-(4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida de manera análoga al paso de reacción 1.4. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se agregó agua, el precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo obtenido se disolvió nuevamente en diclorometano, se agregaron algunas gotas de HCl (4 M en dioxano) y algunas gotas de éter dietílico. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para dar el compuesto del título. ESI-MS $[M+H]^+$ = 452,2.

RMN 1H (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 4:3: δ [ppm]: 8,89-8,82 (m, 1H), 8,74-8,65 (m, 1H), 7,41-7,06 (m, 9H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,34-2,09 (m, 3H), 1,77-1,75 (m, 0,5H), 1,60-1,55 (m, 0,6H), 0,76-0,58 (m, 4H).

30 Ejemplo 30a (Síntesis Alternativa):

(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

30a.1 Ácido 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico

El compuesto del título se preparó de manera análoga a la síntesis de 3-(2-(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)nicotinamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoato de etilo seguida por saponificación dando ácido 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico como se describe en los pasos 1.1 y 1.2 del Ejemplo 1. ESI-MS $[M+H]^+$ = 454,2.

30a.2 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida

La síntesis del compuesto del título se logró por acoplamiento de ácido 3-((R)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidin-2-carboxamido)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico con ciclopropilamina y oxidación de la hidroxiamida intermedia resultante para dar la cetoamida correspondiente.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 452,2.

RMN 1H (500 MHz, DMSO) mezcla de diastereómeros ~ 4:3: δ [ppm]: 8,89-8,82 (m, 1H), 8,74-8,65 (m, 1H), 7,41-7,06 (m, 9H), 5,30-5,22 (m, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,30-3,19 (m, 1H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,34-2,09 (m, 3H), 1,77-1,75 (m, 0,5H), 1,60-1,55 (m, 0,6H), 0,76-0,58 (m, 4H).

50 Ejemplo 31

2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

55 31.1 2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(3-hidroxi-4-(metoxiamino)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

ESI-MS $[M+H]^+$: 436,2.

31.2 2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida

60 ESI-MS $[M+H]^+$: 434,2.
RMN 1H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 12,11 (ancho, 1H), 8,95 (ancho, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,65 (ancho, 3H), 3,14 y 2,89 (dd, 1H), 1,79 (m, 1H), 0,83 y 0,61 (cada uno m, 2H).

65

Ejemplo 32

2-(3-Ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida5 32.1 2-(3-Ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[3-hidroxi-4-(metilamino)-4-oxo-1-fenil-2-butani]nicotinamidaESI-MS [M+H⁺]: 420,2.32.2 2-(3-Ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida

10

ESI-MS [M+H⁺]: 418,2.RMN ¹H (400 MHz DMSO), δ [ppm]: 8,85 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,43 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 0,82 y 0,58 (cada uno m, 2H).

15

Investigación biológica de la inhibición de calpaína y catepsinas

I Inhibición de la enzima *in vitro*:

20 Se llevaron a cabo pruebas de bloqueo de las correspondientes actividades enzimáticas por medio de ensayos de cinética por fluorescencia (excitación a 390 nm, emisión a 460 nm).

25 Se calcularon los valores de Ki aparente a partir de los valores de Cl_{50} determinados experimentalmente por la relación de Cheng-Prusoff suponiendo una inhibición reversible competitiva de la enzima. Los valores de Km de los sustratos que se utilizaron bajo las condiciones de ensayo indicadas fueron: 90 μM (Z-Fe-Arg-AMC, catepsina B), 10 μM (Z-Gli-Pro-Arg-AMC, catepsina K), 2 μM (Z-Fe-Arg-AMC, catepsina L) y 30 μM (Z-Val-Val-Arg-AMC, catepsina S). Los valores de Ki que se indican son promedios de las constantes de inhibición calculadas basándose en 2 a 4 gráficos de dosis-efecto independientes.

30 Se utilizaron los siguientes ensayos:

1. Calpaína I:

35 Calpaína-I 20 nM: aislada de eritrocitos humanos (Calbiochem N° 208713), Suc-Leu-Tyr-AMC 100 μM (Bachem N° I-1355) como sustrato en solución amortiguadora con imidazol 62 mM, CaCl₂ 0,3 mM, CHAPS al 0,10 %, BSA al 0,05 %, DTT 1 mM a pH 7,3 y temperatura ambiente.

2. Catepsina B:

40 Catepsina B 0,25 nM: aislada de hígado humano (Calbiochem N° 219362), Z-Fe-Arg-AMC 100 μM (Bachem N° I-1160) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05 %, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

3. Catepsina K:

45 Catepsina K 3 nM: activada de procatepsina K humana recombinante de *E. coli* (Calbiochem N° 342001), Z-Gli-Pro-Arg-AMC 10 μM (Biomol N° P-142) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05 %, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

50 4. Catepsina L:

55 Catepsina L 1 nM: aislada de hígado humano (Calbiochem N° 219402), Z-Fe-Arg-AMC 2 μM (Bachem N° I-1160) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05 %, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

5. Catepsina S:

60 Catepsina S humana recombinante de *E. coli* 0,5 nM (Calbiochem N° 219343), Z-Val-Val-Arg-AMC 20 μM (Bachem N° I-1540) como sustrato en MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 al 0,05 %, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.Los resultados de la determinación *in vitro* se indican en la Tabla 1. En la tabla 1 se utilizan las siguientes abreviaturas:

65 En la columna "Actividad de calpaína", +++ representa una Ki de calpaína (Ki(calpaína)) < 250 nM, ++ significa 250 nM ≤ Ki(calpaína) ≤ 400 nM, + significa 400 nM < Ki(calpaína) ≤ 800 nM y o significa 800 nM < Ki(calpaína) ≤

1000 nM.

5 La columna "Sel. cat. B" indica la relación $Ki(\text{catepsina B})/Ki(\text{calpaína})$. En este sentido, +++ significa una relación $Ki(\text{catepsina B})/Ki(\text{calpaína}) > 30$, ++ significa $9 < Ki(\text{catepsina B})/Ki(\text{calpaína}) \leq 30$ y + significa $5 \leq Ki(\text{catepsina B})/Ki(\text{calpaína}) \leq 9$ y o significa $Ki(\text{catepsina B})/Ki(\text{calpaína}) < 5$.

10 La columna "Sel. cat. K" indica la relación $Ki(\text{catepsina K})/Ki(\text{calpaína})$. En este sentido, +++ significa una relación $Ki(\text{catepsina K})/Ki(\text{calpaína}) > 30$, ++ significa $9 < Ki(\text{catepsina K})/Ki(\text{calpaína}) \leq 30$ y + significa $5 \leq Ki(\text{catepsina K})/Ki(\text{calpaína}) \leq 9$ y o significa $Ki(\text{catepsina K})/Ki(\text{calpaína}) < 5$.

15 La columna "Sel. cat. L" indica la relación $Ki(\text{catepsina L})/Ki(\text{calpaína})$. En este sentido, +++ significa una relación $Ki(\text{catepsina L})/Ki(\text{calpaína}) > 50$, ++ significa $10 < Ki(\text{catepsina L})/Ki(\text{calpaína}) \leq 50$ y + significa $5 \leq Ki(\text{catepsina L})/Ki(\text{calpaína}) \leq 10$ y o significa $Ki(\text{catepsina L})/Ki(\text{calpaína}) < 5$.

15 La columna "Sel. cat S" indica la relación $Ki(\text{catepsina S})/Ki(\text{calpaína})$. En este sentido, +++ significa una relación $Ki(\text{catepsina S})/Ki(\text{calpaína}) > 50$, ++ significa $10 < Ki(\text{catepsina S})/Ki(\text{calpaína}) \leq 50$ y + significa $5 \leq Ki(\text{catepsina S})/Ki(\text{calpaína}) \leq 10$ y o significa $Ki(\text{catepsina S})/Ki(\text{calpaína}) < 5$.

Tabla 1:

Ejemplo	Actividad de calpaína	Sel cat. B	Sel cat. K	Sel cat. I	Sel cat. S	citCL humana	citCL de cino
1	++	++	++	++	++	n.d.	n.d.
2	++	+++	++	++	++	++	n.d.
3	++	++	++	++	++	n.d.	n.d.
4	+++	++			++	+	n.d.
5	+++	++	++	+++	++	++	++
6	+	++	++	++	++	++	n.d.
7 (comp.)	++	++	++	+++	++	+	++
8	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
9	+	++	++	++	++	++	++
10	+	++	+	+++	++	++	++
11	+	+++	++	+++	++	++	++
12	+	++	++	++	++	++	++
13	+	++	++	++	++	++	++
14	++	+++	+++	++	++	++	++
15	+++	+++	+++	++	++	++	++
16	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
17	++	+++	+++	++	++	++	+
18 (comp.)	+++	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	+	-
19	o	++	++	++	++	++	++
20	o	++	++	++	++	n.d.	n.d.
21	+++	+++	o	++	++	+	+
22	++	++	++	++	++	n.d.	n.d.
23	+	o	o	++	++	n.d.	n.d.
24	++	++	++	++	++	++	++
25	+	o	o	o	++	n.d.	n.d.
26	+	+	++	++	++	n.d.	n.d.
30	+	++	+++	++	+++	++	++

II Ensayo de espectrina en molt-4 para determinar la inhibición de la calpaína celular:

Se emplearon las siguientes soluciones y soluciones amortiguadoras:

- 5 - HBS (para 40 ml): 800 μ l de HEPES 1 M; 2,16 ml de KCl 100 mM; 4,8 ml de NaCl 1 M; 3,59 ml de glucosa al 5 %; 60 μ l de MgSO₄ 1 M; 400 μ l de piruvato de Na 100 mM, 28,19 ml de agua; pH 7,2-7,5.
- 10 - solución amortiguadora de lisis (para 20 ml): 400 μ l de Tris 1 M pH 8,2; 2,74 ml de NaCl 1 M ; 520 μ l de EDTA 0,5 M ; 2 ml de Triton X-100 al 10 %; 0,8 ml (= 1: 25) de CompletePlus (1 tableta/2 ml H₂O); 200 μ l de Pefabloc 100 mM; 13,34 ml de agua, pH 8,2.
- TBST (10 x) (para 1 l): Tris 100 mM (12,1 g); NaCl 1,5M (87 g); Tween 20 al 1 % (10 g), ajustado a pH 8.

15 El diseño y el procedimiento del ensayo fueron según se divulga en Chatterjee; BMC 1998, 6, páginas 509-522; los valores de CE₅₀ se calcularon a partir de la degradación porcentual de espectrina en función de la dosis.

Condiciones del cultivo celular: las células molt-4 se mantienen en medio RPMI 1640 + GlutamaxTM I (Gibco) con FCS al 10 % y gentamicina 50 μ g/ml a 37 °C, CO₂ al 5 % y repicado 1:15 dos veces por semana.

20 Preparación de las células molt-4: las células se lavan, se cuentan y se recolectan a una concentración de 2×10^7 células/ml en solución amortiguadora HBS.

25 Dilución de las sustancias inhibidoras: todos los inhibidores se disuelven a una concentración 10^{-2} M en DMSO. La solución madre se diluye luego 1:15 en DMSO (= $6,67 \times 10^{-4}$ M). A continuación, la solución madre diluida 1:15 se diluye 1:4 en DMSO en dos pasos (= $1,67 \times 10^{-4}$ M y $4,17 \times 10^{-5}$ M). Luego, estas tres soluciones se continúan diluyendo 1:50 en solución amortiguadora HBS para dar soluciones con una concentración de $1,33 \times 10^{-5}$ M, $3,36 \times 10^{-6}$ M y $8,34 \times 10^{-7}$ M.

30 Mezcla de prueba: para cada mezcla, se introducen 10^6 células (véase antes) en un tubo Eppendorf de 1,5 ml. A esto se agregan en cada caso 150 μ l de las sustancias diluidas (conc. final 10^{-5} M; $2,5 \times 10^{-6}$ M y $6,25 \times 10^{-7}$ M) y se mezclan exhaustivamente. Como controles se utilizan un control negativo y un control positivo. En este caso, se pipetean inicialmente solo 150 μ l de solución amortiguadora HBS sobre las células. Todas las mezclas se incuban a 37 °C, 5 % de CO₂ en una incubadora durante 10 min. A continuación, excepto para el control negativo, en cada caso se agrega CaCl₂ (conc. final 5 mM) e ionomicina (conc. final 5 μ M), se mezclan exhaustivamente y se incuban a 37 °C, 5 % de CO₂ en una incubadora durante 30 min. Luego se centrifuga a 700g durante 5 min. Los sobrenadantes se descartan y los sedimentos se recolectan en 20 μ l de solución amortiguadora para lisis. Luego las mezclas se colocan sobre hielo durante 30-60 min y después se centrifugan a 15000g durante 15 min. Los sobrenadantes se retiran y se introducen en tubos Eppendorf nuevos. Despues se lleva a cabo la determinación de proteínas en los mismos, por ejemplo con un ensayo MicroBCA (Pierce).

40 Electroforesis SDS-PAGE: se introducen 10 μ g de proteínas totales de cada mezcla en un tubo Eppendorf nuevo y, después de pipetear en el mismo volumen 2x de solución amortiguadora de muestra de Tris-glicina SDS (Invitrogen) y 1/10 volumen de DTT 1 M, se mezclan exhaustivamente y se calientan a 95 °C durante 15 min. Las soluciones se centrifugan brevemente y se cargan sobre un gel de SDS al 6 % (Invitrogen). Se lleva a cabo la migración en gel a 100 V con solución amortiguadora 1x de Tris-glicina Laemmli (Biomol) hasta que la banda inferior del marcador haya alcanzado la base del gel.

50 Transferencia de Western: el gel se saca del aparato y se lleva a cabo la transferencia sobre nitrocelulosa en solución amortiguadora 1x de transferencia de Tris-glicina (Invitrogen) + metanol al 20 % con 1,5 A/cm² en una cámara FastBlot (Biometra) durante 30 min. El filtro de nitrocelulosa se saca, se lava brevemente en solución amortiguadora de TBST y se bloquea en TBST/5 % de leche en polvo durante 1 h a temperatura ambiente. La nitrocelulosa bloqueada se incuba luego con un anticuerpo anti-espectrina (Chemicon) (1:10000 en TBST/5 % de leche en polvo) a temperatura ambiente durante 3 h o a 4 °C durante toda la noche. La nitrocelulosa se lava 3x en solución amortiguadora de TBST. Esto se incuba luego con anticuerpo anti-IgG de ratón (POD) (Sigma) (1:10000 en TBST/5 % de leche en polvo) a temperatura ambiente durante 1 h.

55 Luego se lava la nitrocelulosa 5x en solución amortiguadora de TBST. En el próximo paso, se ponen sobre el filtro 5 ml de solución preparada de sustrato para quimioluminiscencia SuperSignal[®] West Pico (Pierce) y se incuban durante 5 min. Luego se recoge la nitrocelulosa de la solución, se seca suavemente y se inserta en un pliego de película para revelado (Tropix). Se utiliza un sistema digital para análisis de imágenes (VersaDoc, Biorad) para registrar y cuantificar la ECL (QuantityOne), y a partir de los datos se calcula la degradación porcentual de espectrina. Se utiliza un prisma Graph-pad para ajustar el porcentaje de degradación del espectro en función de las dosis a una gráfica sigmoidal de dosis-efecto (fijada a un máximo del 100 % y un mínimo del 0 %), y se calculan los CE al 50 %.

III Ensayo para determinar la eliminación citosólica de los compuestos de la fórmula I:

A efectos comparativos, se contrastaron los datos medidos con citosol de hígado humano con los obtenidos con el citosol de hígado de monos cinomolgos.

5 Se incubó un compuesto a evaluar a una concentración 0,5 μ M con citosol de hígado humano 1 mg/ml, así como citosol de hígado de mono a 37 °C en solución amortiguadora de fosfato 0,5 M a pH 7,5 con agitación (la fuente comercial de citosol de hígado de cinomolgo hembra fue Tebu bio, y la de citosol de hígado humano fue BDgentest).
 10 En cada caso se tomaron alícuotas de 65 μ l después de 0, 5, 10 y 15 min y fueron transferidas a las cavidades de una placa que se llenó inmediatamente con 130 μ l de etanol para detener la reacción. Las muestras se mantuvieron congeladas hasta su análisis con un sistema de LC/MS/MS (Applied Biosystems SCIEX 4000).
 15 Los parámetros leídos fueron la pérdida de los compuestos precursores, a partir de los cuales se calcularon los períodos de semivida ($T_{1/2}$). Basándose en estos datos se calcularon los parámetros de eliminación citosólica (citCL), eliminación a escala (CLs) y eliminación predicha (CLp) usando las siguientes ecuaciones:

15 1) citCL = $(\ln 2/T_{1/2}) \times [\text{proteína citosólica}] \times 1000$
 2) CLs = citCL x [rendimiento citosólico] / 1.000.000 x 60
 3) CLp = (CLs + flujo de plasma hepático) / flujo de plasma hepático / CLs

20 Para evaluar la estabilidad de los compuestos evaluados, se ajustaron los intervalos de eliminación al flujo de plasma hepático de diferentes especies de acuerdo con el siguiente esquema:

estable = entre 0 y 1/3 aproximadamente del flujo de plasma hepático;

moderadamente estable = entre aproximadamente 1/3 y aproximadamente 2/3 del flujo de plasma hepático;

25 inestable = más de 2/3 del flujo de plasma hepático.

Basándose en este ajuste, se asignaron los siguientes calificadores para evaluar las estabilidades citosólicas de los compuestos evaluados:

<i>citCL</i>	símbolo	humano	mono cinomolgo (cino)
estable	++	0-14 μ l/min/mg	0-18 μ l/min/mg
moderadamente estable	+	14-70 μ l/min/mg	18-90 μ l/min/mg
inestable	-	> 70 μ l/min/mg	> 90 μ l/min/mg

30 30 Los datos de citCL obtenidos de esta manera para los compuestos de los Ejemplos 1 a 18 se indican en la Tabla 1 anterior. Como se puede ver en la Tabla 1, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la invención proporcionan estabilidades mejoradas frente al compuesto relacionado del documento de Patente WO 08/080969 que tiene un resto de carboxamida no sustituido (Ejemplo comparativo 18).

35 35 IV Ensayo *in vitro* para determinar la degradación de los compuestos I en los correspondientes metabolitos de hidroxiamida en hepatocitos:

40 40 Cada compuesto a evaluar (10 μ l) se incubó en hepatocitos de mono y también humanos para determinar la relación de la concentración de metabolito de hidroxiamida con respecto al compuesto de la fórmula I como compuesto precursor. Se llevaron a cabo incubaciones a 37 °C durante 0 y 4 horas en una placa de 24 pocillos, donde cada cavidad contiene 0,5 ml de medio de hepatocitos con aproximadamente 500.000 células/ml. Al final de cada tiempo, se agregó 1 ml de acetonitrilo/etanol (1/1, v/v) a cada cavidad para inactivar la reacción. Las soluciones se agitaron por agitación vortical y se mezclaron exhaustivamente. Se sometió una alícuota a un análisis LC-UV-MS/MS a una longitud de onda UV de 254 nm. Las identidades de los compuestos I evaluados y sus correspondientes metabolitos de hidroxiamida se confirmaron mediante análisis MS/MS y por comparación con estándares sintéticos. Se integraron las áreas de UV para cada compuesto de prueba y su metabolito de hidroxilamida. Las relaciones de concentración de metabolitos de hidroxiamida con respecto a los compuestos precursores (relaciones M/P) se determinaron como relaciones de las áreas de UV de los metabolitos con respecto a las de los compuestos I, suponiendo que los coeficientes de extinción ϵ_P y ϵ_M son aproximadamente idénticos. Las relaciones M/P obtenidas de esta manera para las incubaciones terminadas después de 4 horas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2:

Ejemplo	Relación M/P	
	cino	humano
5	0,03	0,2
18 (comp.)	3,4	8

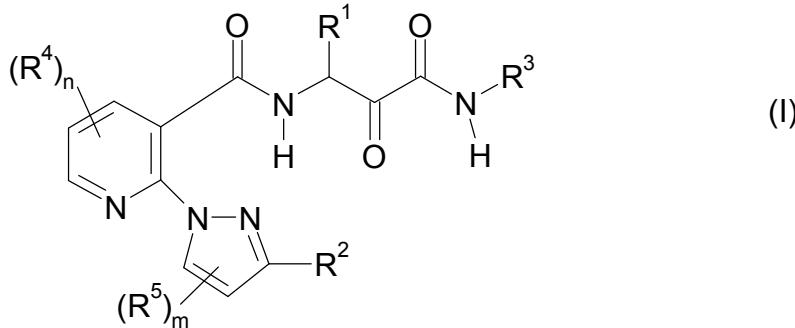
Como se puede observar a partir de la Tabla 2, la degradación reductora del compuesto del Ejemplo 5 de acuerdo con la invención es mucho más lenta en hepatocitos de humanos y de cino en comparación con el compuesto relacionado del documento de Patente WO 08/080969 (Ejemplo comparativo 18).

5 V Determinación *in vivo* de la relación del metabolito de hidroxiamida y el compuesto precursor I en el plasma de monos cinomolgos

Los compuestos evaluados se prepararon como una solución para administración intravenosa u oral a grupos de monos cinomolgos hembra. Para dosificación intravenosa, los compuestos se prepararon en un vehículo de DMSO / PEG-400 al 10 % a una concentración de 2 mg/ml. Para dosificación oral, los compuestos se prepararon en un vehículo basado en lípidos a una concentración de 3 mg/ml. Los grupos de tres monos recibieron ya sea una dosis intravenosa de 1 mg/kg (0,5 ml/kg) o una dosis oral de 3 mg/kg (1 ml/kg). La dosis intravenosa se administró como un bolo lento en una vena safena; la dosis oral se administró por intubación gástrica y fue seguida por ~ 5 ml de agua. Se obtuvieron muestras de sangre en serie de cada animal en puntos de tiempo seleccionados hasta 24 horas después de la administración del fármaco. El plasma se separó de la sangre por centrifugación y se guardó congelado (< -15 °C) hasta su análisis. Los compuestos precursores I y los metabolitos seleccionados se separaron del plasma usando precipitación de proteínas con una mezcla de metanol, acetonitrilo y agua. El sobrenadante se evaporó hasta sequedad con un flujo de nitrógeno seco. Las muestras se reconstituyeron con una alícuota de fase móvil, seguido por cuantificación por HPLC-MS/MS. Se prepararon curvas estándar para el compuesto precursor y los metabolitos seleccionados de estándares autenticados en blanco de plasma de mono; los estándares se analizaron simultáneamente con las muestras. La concentración en plasma de cada muestra se calculó por análisis de regresión lineal por mínimos cuadrados de la relación de las áreas de pico (estándar interno/metabolito o precursor) de los estándares con plasma con respecto a la concentración.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de carboxamida de la fórmula I



5

en la que

10 R^1 es alquilo C_1-C_{10} , alquenilo C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , donde los últimos 3 radicales mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , donde un grupo CH_2 en el resto cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede estar reemplazado por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el resto cicloalquilo puede tener además 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} , arilo, hetarilo, aril-alquilo C_1-C_6 , aril-alquenilo C_2-C_6 , hetaril-alquilo C_1-C_4 o hetaril-alquenilo C_2-C_6 , donde arilo y hetarilo en los últimos 6 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c} , donde

20 R^{1a} se selecciona de forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquiloxi C_3-C_7 , alquilitio C_1-C_6 , haloalquilitio C_1-C_6 , $COOR^{a1}$, $CONR^{a2}R^{a3}$, $SO_2NR^{a2}R^{a3}$, $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$, $NR^{a2}-CO-R^{a5}$, SO_2-R^{a4} y $NR^{a6}R^{a7}$,

25 R^{1b} se selecciona de forma independiente entre sí entre OH, SH, COOH, CN, OCH_2COOH , halógeno, fenilo que opcionalmente tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

30 $alquilo\ C_1-C_6$, alcoxi C_1-C_6 , alquilitio C_1-C_6 , donde los restos alquilo en los últimos 3 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , $COOR^{b1}$, $CONR^{b2}R^{b3}$, $SO_2NR^{b2}R^{b3}$, $NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$, $NR^{b2}-CO-R^{b5}$, SO_2-R^{b4} y $NR^{b6}R^{b7}$,

35 R^{1b} además dos radicales R^{1b} pueden formar juntos un grupo alquíleno C_1-C_4 , o 2 radicales R^{1b} unidos a átomos de C adyacentes de cicloalquilo pueden formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos también un anillo de benceno,

40 R^{1c} se selecciona de forma independiente entre sí entre OH, SH, halógeno, NO_2 , NH_2 , CN, COOH, OCH_2COOH , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alquilitio C_1-C_6 , donde los restos alquilo en los últimos 4 sustituyentes mencionados pueden estar parcial o totalmente halogenados y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} ,

45 $cicloalquilo\ C_3-C_7$, $cicloalquil\ C_3-C_7$ -alquilo C_1-C_4 , $cicloalquiloxi\ C_3-C_7$, donde el resto cicloalquilo de los últimos tres radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b} ,

50 $arilo$, hetarilo, O- $arilo$, O- CH_2 - $arilo$, donde los últimos tres radicales mencionados no están sustituidos en el resto arilo o pueden tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1d} , $COOR^{c1}$, $CONR^{c2}R^{c3}$, $SO_2NR^{c2}R^{c3}$, $NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$, $NR^{c2}-CO-R^{c5}$, SO_2-R^{c4} , $-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$ con $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$ o 6 y $O-(CH_2)_q-NR^{c6}R^{c7}$ con $q = 2, 3, 4, 5$ o 6 ; donde

R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} son de forma independiente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} ,

R^{a2} , R^{b2} y R^{c2} son de forma independiente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

R^{a3} , R^{b3} y R^{c3} son de forma independiente entre sí H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , arilo, aril-alquilo C_1-C_4 , hetarilo o hetaril-alquilo C_1-C_4 , donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están

5 sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a2} y R^{a3} , o R^{b2} y R^{b3} o R^{c2} y R^{c3} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales idénticos o diferentes del grupo de O, N, S como miembros del anillo,

10 R^{a4} , R^{b4} y R^{c4} son de forma independiente entre sí alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

15 R^{a5} , R^{b5} y R^{c5} tienen de forma independiente entre sí uno de los significados mencionados para R^{a1} , R^{b1} y R^{c1} .

20 R^{a6} , R^{b6} y R^{c6} son de forma independiente entre sí H, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, SO₂-alquilo C₁-C₆, arilo, hetarilo, O-ariilo, OCH₂-ariilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetaril-alquilo C₁-C₄, CO-ariilo, CO-hetarilo, CO-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-(hetaril-alquilo C₁-C₄), CO-O-ariilo, CO-O-hetarilo, CO-O-(aril-alquilo C₁-C₄), CO-O-(hetaril-alquilo C₁-C₄), SO₂-ariilo, SO₂-hetarilo, SO₂-(aril-alquilo C₁-C₄) o SO₂-(hetaril-alquilo C₁-C₄), donde arilo y hetarilo en los últimos 18 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , y

25 R^{a7} , R^{b7} y R^{c7} son de forma independiente entre sí H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} , o alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1d} , o los dos radicales R^{a6} y R^{a7} , o R^{b6} y R^{b7} o R^{c6} y R^{c7} forman junto con el átomo de N un heterociclo con nitrógeno de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que puede tener opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales idénticos o diferentes del grupo de O, N y S como miembros del anillo,

30 o dos radicales R^{1b} o dos radicales R^{1c} unidos a átomos de C adyacentes forman junto con los átomos de C a los que están unidos un carbociclo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de O, N y S como miembros del anillo;

35 R^{1d} se selecciona entre halógeno, OH, SH, NO₂, COOH, C(O)NH₂, CHO, CN, NH₂, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilitio C₁-C₆, haloalquilitio C₁-C₆, CO-alquilo C₁-C₆, CO-O-alquilo C₁-C₆, NH-alquilo C₁-C₆, NHCHO, NH-C(O)alquilo C₁-C₆, y SO₂-alquilo C₁-C₆;

40 R^2 es cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, donde un grupo CH₂ en el resto cicloalquilo de los últimos dos radicales mencionados puede estar reemplazado por O, NH, o S, o dos átomos de C adyacentes pueden formar un doble enlace, donde el resto cicloalquilo puede tener adicionalmente 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2b} ; arilo, O-ariilo, O-CH₂-ariilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₆, aril-alquenilo C₂-C₆, hetaril-alquilo C₁-C₄ o hetaril-alquenilo C₂-C₆, donde arilo y hetarilo en los últimos 8 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2c} idénticos o diferentes; donde

45 R^{2b} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y
 R^{2c} tiene uno de los significados indicados para R^{1c} ;

50 R^3 es alquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ que tiene 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , o cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, donde el resto cicloalquilo o heterocicloalquilo de los últimos 3 radicales mencionados puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{xb} , alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, donde alquilo, alquenilo, alcoxi, alquinilo, en los últimos 3 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xa} , arilo, aril-alquilo C₁-C₄, hetarilo o hetaril-alquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los últimos 4 radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} , donde R^{xa} tiene uno de los significados indicados para R^{1a} , R^{xb} tiene uno de los significados indicados para R^{1b} , y R^{xd} tiene uno de los significados indicados para R^{1d} o dos radicales R^{xd} que están unidos a átomos de carbono adyacentes de arilo o hetarilo pueden formar un anillo de benceno condensado que no está sustituido o tiene 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₄ haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

55 R^4 y R^5 se seleccionan de forma independiente entre sí entre halógeno, NH₂, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, O-CF₃, O-CHF₂, O-CH₂F, COOH, OCH₂COOH, alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquilitio C₁-C₂, CH₂NRR', donde

60 R y R' se seleccionan de forma independiente entre sí entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄;

65 m es 0, 1 o 2;
n es 0, 1 o 2; y

los tautómeros del mismo, los hidratos del mismo, los profármacos del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

2. El compuesto de carboxamida como se reivindica en la reivindicación 1, en el que m es 0 o 1 y, cuando m = 1, R⁵ se selecciona entre F, Cl, CN, CF₃, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.
- 5 3. El compuesto de carboxamida como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en el que n es 0 o 1 y, cuando n = 1, R⁴ se selecciona entre F, Cl, CN, CF₃, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.
- 10 4. El compuesto de carboxamida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ se selecciona entre alquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₃, (alquilén C₁-C₄)-COOR^{a1}, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₂, arilo, aril-alquilo C₁-C₃, hetarilo y hetaryl-alquilo C₁-C₃, donde arilo y hetarilo en los últimos cuatro radicales mencionados no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes R^{xd} y donde R^{a1} y R^{xd} son como se definen en la reivindicación 1.
- 15 5. El compuesto de carboxamida como se reivindica en la reivindicación 4, en el que R³ se selecciona entre alquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, cicloalquil C₃-C₄-metilo, morfolin-4-il-alquilo C₁-C₃, (alquilén C₁-C₂)-COO-alquilo C₁-C₄, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinil-alquilo C₁-C₃, tiazol-2-il, tiazol-2-il-alquilo C₁-C₃, benzo[b]imidazol-2-il-alquilo C₁-C₃, oxazol-2-il-alquilo C₁-C₃ y benzoxazolil-alquilo C₁-C₃.
- 20 6. El compuesto de carboxamida como se reivindica en la reivindicación 5, en el que R³ se selecciona entre propilo, butilo, propenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropil-metilo, morfolin-4-il-propilo, bencilo, feniletilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-2-iletilo, piridin-2-ilpropilo, 1,3-benzoxazol-2-il-metilo, bencimidazol-2-il-metilo, oxazol-2-il-metilo, tiazol-2-il y CH₂-C(O)OCH₃.
- 25 7. El compuesto de carboxamida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ se selecciona entre alquilo C₁-C₁₀ que puede estar parcial o totalmente halogenado y/o tener 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a}, cicloalquil C₃-C₇-metilo, donde el resto cicloalquilo puede tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{1b}, bencilo y hetaryl-metilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 2 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales idénticos o diferentes R^{1c}.
- 30 8. El compuesto de carboxamida como se reivindica en la reivindicación 7, en el que R¹ es bencilo, que puede no estar sustituido o tener 1 o 2 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.
- 35 9. El compuesto de carboxamida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R² se selecciona entre arilo, hetarilo, aril-alquilo C₁-C₆, aril-alquenilo C₂-C₆ y hetaril-alquilo C₁-C₄, donde arilo y hetarilo en los últimos 5 radicales mencionados pueden no estar sustituidos o tener 1, 2, 3 o 4 radicales R^{2c} idénticos o diferentes.
- 40 10. El compuesto de carboxamida como se reivindica en la reivindicación 9, en el que R² es fenilo, que puede no estar sustituido o tener 1 o 2 radicales idénticos o diferentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.
- 45 11. El compuesto de carboxamida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene la configuración S en el átomo de carbono que tiene el grupo R¹.
12. Un compuesto de carboxamida que se selecciona entre el grupo que consiste en
- 50 N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(2-feniletil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida, N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida, N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[[2-(piridin-2-il)etil]amino]butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida, N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[[3-(piridin-2-il)propil]amino]butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
- 55 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida, N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(prop-2-en-1-ilamino)butan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida, N-[4-(Piridin-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida, N-(4-(Ciclopropilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
- 60 N-(4-(Ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
- 65 N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(3-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, N-[4-[(1,3-Benzoxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida, N-(3,4-Dioxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida, N-[4-[(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida, N-[2-Oxo-4-fenil-3-({[2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-piridinil]carbonil}amino)butanoil]glicinato de metilo,

5 N-[4-(Ciclopropilamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-1-{4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil}-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-{4-[(1,3-Oxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-{4-(Ciclopropilamino)-1-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 10 2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida,
 2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(2-feniletil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 (2R)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-
 15 carboxamida,
 (2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-{{2-(piridin-2-il)etil]amino}butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-
 carboxamida,
 (2R)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-{{3-(piridin-2-il)propil]amino}butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-
 20 carboxamida,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2R)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(prop-2-en-1-ilamino)butan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2R)-N-[4-(Piridin-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclopropilmelilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(4-fluoro-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 25 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(4-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(3-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-{4-[(1,3-Benzoxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-
 carboxamida,
 (2R)-N-(3,4-Dioxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 30 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2R)-N-{4-[(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[2-Oxo-4-fenil-3-{{2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-piridinil]carbonil}amino]butanoil]glicinato de metilo,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-{4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil}-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-
 35 il)nicotinamida,
 (2R)-N-{4-[(1,3-Oxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-{4-(Ciclopropilamino)-1-[4-(4-morfolinilmetil)fenil]-3,4-dioxo-2-butani}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-
 il)nicotinamida,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 40 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2R)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 (2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2R)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(2-feniletil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida,
 (2R)-2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida,
 45 (2R)-2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(piridin-2-ilmetil)amino]butan-2-il]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-
 carboxamida,
 (2S)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-{{2-(piridin-2-il)etil]amino}butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-
 carboxamida,
 50 (2S)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-{{3-(piridin-2-il)propil]amino}butan-2-il)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-
 carboxamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2S)-N-[3,4-Dioxo-1-fenil-4-(prop-2-en-1-ilamino)butan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 55 (2S)-N-[4-(Piridin-2-ilmetilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-carboxamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilmelilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-(4-(Ciclobutilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-(propilamino)butan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-(3,4-Dioxo-1-fenil-4-[(2-(4-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 60 (2S)-N-(4-(Ciclopropilamino)-1-(3-fluorofenil)-3,4-dioxobutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[4-[(1,3-Benzoxazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-
 carboxamida,
 (2S)-N-(3,4-Dioxo-4-(fenetilamino)-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
 65 (2S)-N-[4-[(1H-Bencimidazol-2-ilmetil)amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
 (2S)-N-[2-Oxo-4-fenil-3-{{2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)-3-piridinil]carbonil}amino]butanoil]glicinato de metilo,

(2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-(4-metoxifenil)-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
(2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-{4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil}-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
5 (2S)-N-[4-[(1,3-Oxazol-2-il)metil]amino]-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
(2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-1-[4-(4-morfolinil)metil]fenil]-3,4-dioxo-2-butani]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
(2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(4-morfolinil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
(2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
10 (2S)-N-[4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
(2S)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-2-(3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
(2S)-2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-[4-(metilamino)-3,4-dioxo-1-fenil-2-butani]nicotinamida,
(2S)-2-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-N-(4-(metoxiamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)nicotinamida,
15 N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida,
(2R)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida,
(2S)-N-(4-(Ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-fenilbutan-2-il)-1-(2-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida,

los tautómeros del mismo, los hidratos del mismo, los profármacos del mismo y las sales farmacéuticamente adecuadas del mismo.

20 13. El compuesto de carboxamida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en terapia.

14. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de carboxamida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo.

25 15. El compuesto de carboxamida como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para el tratamiento de un trastorno, una discapacidad o una afección que se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos o discapacidades neurodegenerativos, epilepsia, dolor, daño en el corazón después de una isquemia cardíaca, daño del músculo esquelético, distrofias musculares, daño debido a la proliferación de células de la musculatura lisa,
30 vasoespasmos coronarios, vasoespasmos cerebrales, degeneración macular, cataratas oftalmológicas, restenosis de los vasos sanguíneos después de angioplastia, daños en el riñón, enfermedades renales crónicas, un trastorno o una discapacidad asociada con un nivel elevado de interleuquina-1, TNF o A β , una discapacidad asociada con una infección por protozoarios tales como malaria o toxoplasmosis,
35 para el tratamiento de pacientes de VIH o para quimioterapia de tumores y metástasis de los mismos.