



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 860**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01) **C07D 231/14** (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01) **C07D 249/06** (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) **C07D 401/12** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **97952409 .7**

96 Fecha de presentación : **15.12.1997**

97 Número de publicación de la solicitud: **0946508**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.1999**

54

Título: **Compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno como inhibidores del factor Xa.**

30

Prioridad: **23.12.1996 US 769859**
20.06.1997 US 879944

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.01.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.01.2010

73

Titular/es: **Bristol-Myers Squibb Pharma Company**
Lawrenceville-Princeton Road, P.O. Box 4000
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

72

Inventor/es: **Pinto, Donald, Joseph, Phillip;**
Pruitt, James, Russell;
Cacciola, Joseph;
Fevig, John, Matthew;
Han, Qi;
Orwat, Michael, James;
Quan, Mimi, Lifen y
Rossi, Karen, Anita

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 331 860 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

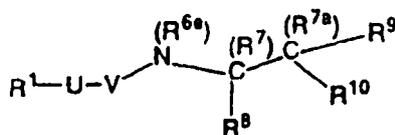
Compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno como inhibidores del factor Xa.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a compuestos heteroaromáticos que contienen nitrógeno que son inhibidores de enzimas serina proteasa de tipo tripsina, especialmente el factor Xa, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a dichos compuestos para el uso como agentes anticoagulantes para el tratamiento y prevención de trastornos tromboembólicos.

Antecedentes de la invención

15 El documento WO 95/18111 se dirige a antagonistas del receptor de fibrinógeno que contienen extremos básicos y ácidos de la fórmula:



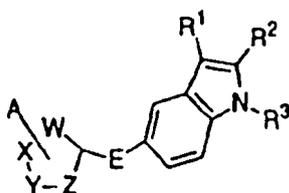
25 en la que R¹ representa los extremos básicos, U es un enlazador alquileo o heteroátomo, V puede ser un heterociclo y la porción del lado derecho de la molécula representa los extremos ácidos. Los compuestos reivindicados en el presente documento no contienen los extremos ácidos del documento WO 95/18111.

30 En la Patente de Estados Unidos N° 5.463.071, Himmelsbach y col ilustra inhibidores de la agregación celular que son heterociclos de 5 miembros de la fórmula:



40 en la que el heterociclo puede ser aromático y los grupos A-B-C- y F-E-D- están unidos al sistema de anillo. A-B-C- puede ser una gran diversidad de sustituyentes incluyendo un grupo básico unido a un anillo aromático. Sin embargo, el grupo F-E-D- parecerá tener una funcionalidad ácida que difiere de la presente invención. Además, no se analiza el uso de estos compuestos como inhibidores del factor Xa.

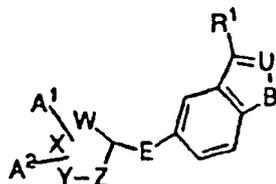
50 Baker y col, en la Patente de Estados Unidos N° 5.317.103, analiza agonistas de 5-HT₁ que son por compuestos heteroaromáticos de cinco miembros sustituidos con indol de la fórmula:



65 en la que R¹ puede ser pirrolidina o piperidina y A puede ser un grupo básico incluyendo amino y amidino. Sin embargo, Baker y col no indica que A pueda ser un sistema de anillo sustituido como el contenido en los compuestos heteroaromáticos reivindicados en el presente documento.

ES 2 331 860 T3

Baker y col, en el documento WO 94/02477, analiza agonistas de 5-HT₁ que son imidazoles, triazoles o tetrazoles de la fórmula:



en la que R¹ representa un sistema de anillo que contiene nitrógeno o un ciclobutano sustituido con nitrógeno y A puede ser un grupo básico que incluye amino y amidino. Sin embargo, Baker y col no indican que A pueda ser un sistema de anillo sustituido como el incluido en los heteroaromáticos reivindicados en el presente documento.

Tidwell y col, en J. Med. Chem. 1978, 21(7), 613-623, describen una serie de derivados de diarilamidina que incluyen 3,5-bis(4-amidinofenil)pirrol. Esta serie de compuestos se ensayó frente a trombina, tripsina y calicreína pancreática. La invención reivindicada en el presente documento no incluye estos tipos de compuestos.

El documento WO 94/12478 describe compuestos de benzoimidazol que son inhibidores de la agregación plaquetaria.

El factor Xa activado, cuyo papel práctico principal es la generación de trombina por la proteólisis limitada de protrombina, mantiene una posición central que une los mecanismos de activación intrínseca y extrínseca en la ruta común final de la coagulación de la sangre. La generación de trombina, la serina proteasa final en la ruta para generar una coagulación de fibrina, a partir de su precursor se amplifica por la formación de complejo de protrombinasa (factor Xa, factor V, Ca²⁺ y fosfolípidos). Ya que se calculó que una molécula de factor Xa puede generar 138 moléculas de trombina (Elodi, S., Varadi, K.: Optimization of conditions for the catalytic effect of the factor IXa-factor VIII Complex: Probable role of the complex in the amplification of blood coagulation. Thromb. Res. 1979, 15, 617-629), la inhibición del factor Xa puede ser más eficaz que la inactivación de trombina para interrumpir el sistema de coagulación sanguínea.

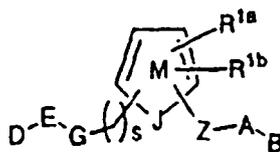
Por lo tanto, se necesitan inhibidores del factor Xa eficaces y específicos como agentes terapéuticos potencialmente valiosos para el tratamiento de trastornos tromboembólicos. Por tanto, es deseable descubrir nuevos inhibidores del factor Xa.

Sumario de la invención

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos heterociclos aromáticos que contengan nitrógeno y que sean útiles como inhibidores del factor Xa o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Estos y otros objetos, que serán evidentes durante la siguiente descripción detallada, se han conseguido por el descubrimiento de los inventores de que los compuestos de fórmula (I):



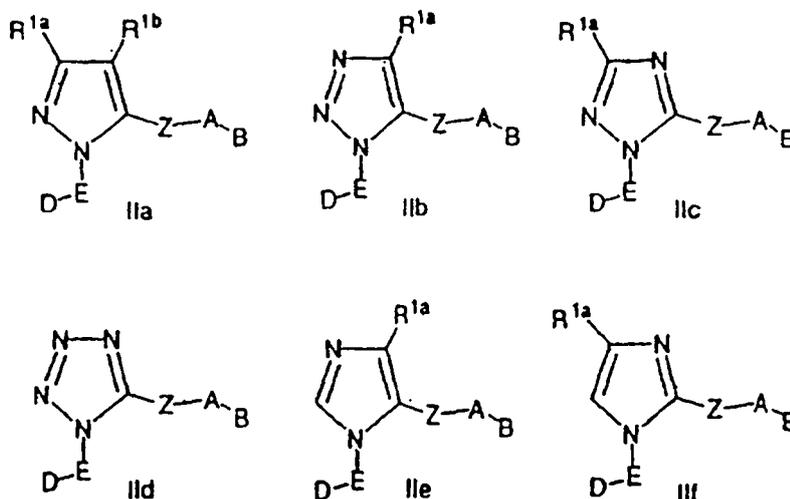
I

o formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que A, B, D, E, G, J, M, R^{1a}, R^{1b}, s y m/z se definen a continuación, son inhibidores del factor Xa eficaces.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

[1] Por lo tanto, en una primera realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IIa-IIf:

5



10

15

20

25

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en las que;

30

D se selecciona entre CN, C(=NR⁸)NR⁷R⁹, NHC(=NR⁸)NR⁷R⁹, NR⁸CH(=NR⁷), C(O)NR⁷R⁸ y (CR⁸R⁹)_tNR⁷R⁸, con la condición de que D esté meta o para sustituido en E;

35

E se selecciona entre fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y piperidinilo sustituido con 1 R;

como alternativa, D-E juntos representan piridilo sustituido con 1 R;

R se selecciona entre H, halógeno, (CH₂)_tOR³, alquilo C₁₋₄, OCF₃ y CF₃;

40

Z se selecciona entre a C(O), CH₂C(O), C(O)CH₂, NHC(O), C(O)NH, C(O)N(CH₃), CH₂S(O)₂, S(O)₂(CH₂), SO₂NH y NHSO₂,

con la condición de que Z no forme un enlace N-N, N-O o N-S con el grupo A;

45

R^{1a} y R^{1b} están independientemente ausentes o se seleccionan entre -(CH₂)_t-R^{1'}, NCH₂R^{1''}, OCH₂R^{1''}, SCH₂R^{1''}, N(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1'}, O(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1'} y S(CH₂)₂(CH₂)_tR^{1'}, o se combinan para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5-8 miembros sustituido con 0-2 R⁴ y que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

50

R^{1'} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃, halo, (CF₂)_tCF₃, OR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, OC(O)R², (CF₂)_tCO₂R^{2c}, S(O)_pR^{2b}, NR²(CH₂)_tOR², NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NHR^{2b}, NR²C(O)₂R^{2a}, OC(O)NR^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂R^{2b}, un residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R⁴ y un sistema heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R⁴;

55

R^{1''} se selecciona entre H, C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, S(O)R^{2b}, S(O)₂R^{2b} y SO₂NR²R^{2a};

R², cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, alquilo C₁₋₆, bencilo, un residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{4b} y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R^{4b};

60

R^{2a}, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, alquilo C₁₋₆, bencilo, un residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{4b} y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R^{4b};

65

R^{2b}, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, bencilo, un resto carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{4b} y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R^{4b};

ES 2 331 860 T3

R^{2c}, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, OH, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, bencilo, un resto carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{4b} y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R^{4b};

5 como alternativa, R² y R^{2a} se combinan para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros sustituido con 0-2 R^{4b} que contiene 0-1 heteroátomos más seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

R³, cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y fenilo;

10

R^{3a}, cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄ y fenilo;

A se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R⁴; fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo y 1,3,4-triazolilo;

15

B se selecciona entre: Y, X-Y, NR²R^{2a}, C(=NR²)NR²R^{2a} y NR²C(=NR²)NR²R^{2a};

20

X se selecciona entre alquilenilo C₁₋₄, -C(O)-, -C(=NR)-, -CR²(NR²R^{2a})-, -C(O)CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}C(O)-, -C(O)NR²-, -NR²C(O)-, -C(O)NR²CR²R^{2a}-, -NR²C(O)CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}C(O)NR²-, -CR²R^{2a}NR²C(O)-, -NR²C(O)NR²-, -NR²-, -NR²CR²R^{2a}-, -CR²R^{2a}NR²-, O, -CR²R^{2a}O- y -OCR²R^{2a}-;

25

Y es NR²R^{2a}, con la condición de que X-Y no forme un enlace N-N u O-N;

como alternativa, Y se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^{4a};

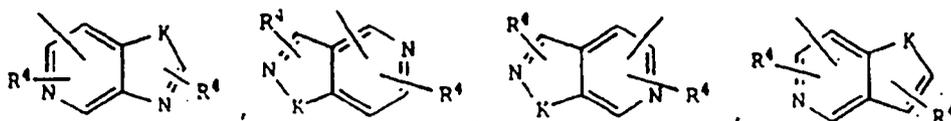
30

ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, indolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo e isoindazolilo;

35

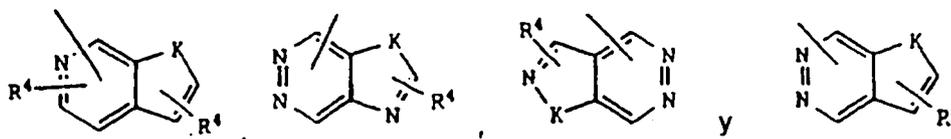
como alternativa, Y se selecciona entre los siguientes sistemas de anillo heteroarilo bicíclicos:

40



45

50



55

K se selecciona entre O, S, NH y N;

R⁴, cada vez que aparece, se selecciona entre =O, (CH₂)_rOR², halo, alquilo C₁₋₄, -CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, NR²C(O)NR²R^{2a}, CH(=NR²)NR²R^{2a}, NHC(=NR²)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂-alquilo C₁₋₄, NR²SO₂R⁵, S(O)_pR⁵, (CF₂)_rCF₃, NCH₂R^{1'}, OCH₂R^{1'}, SCH₂R^{1'}, N(CH₂)₂(CH₂)_rR^{1'}, O(CH₂)₂(CH₂)_rR^{1'} y S(CH₂)₂(CH₂)_rR^{1'};

60

como alternativa, un R⁴ es un heterociclo aromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

65

R^{4a}, cada vez que aparece, se selecciona entre =O, (CH₂)_rOR², halo, alquilo C₁₋₄, -CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, NR²C(O)NR²R^{2a}, CH(=NR²)NR²R^{2a}, NHC(=NR²)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂-alquilo C₁₋₄, NR²SO₂R⁵, S(O)_pR⁵ y (CF₂)_rCF₃;

ES 2 331 860 T3

como alternativa, un R^{4a} es un heterociclo aromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-1 R⁵;

R^{4b}, cada vez que aparece, se selecciona entre =O, (CH₂)_rOR³, halo, alquilo C₁₋₄, -CN, NO₂, (CH₂)_rNR³R^{3a}, (CH₂)_rC(O)R³, NR³C(O)R^{3a}, C(O)NR³R^{3a}, NR³C(O)NR³R^{3a}, CH(=NR³)NR³R^{3a}, NH³C(=NR³)NR³R^{3a}, SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂-alquilo C₁₋₄, NR³SO₂CF₃, NR³SO₂-fenilo, S(O)_pCF₃, S(O)_p-alquilo C₁₋₄, S(O)_p-fenilo y (CF₂)_rCF₃;

R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alquilo C₁₋₆, fenilo sustituido con 0-2 R⁶ y bencilo sustituido con 0-2 R⁶;

R⁶, cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, (CH₂)_rOR², halo, alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NR²R^{2a}, CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a} y NR²SO₂-alquilo C₁₋₄;

R⁷, cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₄, (CH₂)_n-fenilo, ariloxi C₆₋₁₀, ariloxicarbonilo C₆₋₁₀, arilmetilcarbonilo C₆₋₁₀, alquilcarboniloxi C₁₋₄-alcoxicarbonilo C₁₋₄, arilcarboniloxi C₆₋₁₀-alcoxicarbonilo C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, fenilaminocarbonilo y fenilalcoxicarbonilo C₁₋₄;

R⁸, cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ y (CH₂)_n-fenilo;

como alternativa, R⁷ y R⁸ se combinan para formar un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0-1 heteroátomos más seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

R⁹, cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ y (CH₂)_n-fenilo;

n, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

t, cada vez que aparece, se selecciona entre 0 y 1;

con la condición de que ninguno de D-E- y -Z-A-B sean benzamidas.

[4] En una realización preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IIa-IIf, en las que;

E es fenilo sustituido con R o 2-piridilo sustituido con R;

D se selecciona entre NH₂, C(O)NH₂, C(=NH)NH₂, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH(CH₃)NH₂, y C(CH₃)₂NH₂, con la condición de que D esté meta o para sustituido en el anillo M en E; y,

R se selecciona entre H, OCH₃, Cl y F.

[5] En una realización preferida adicional, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IIa-IIb, en las que;

D-E se selecciona entre 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 3-aminometilfenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-(metilaminometil)fenilo, 3-(1-aminoetil)fenilo, 3-(2-amino-2-propil)fenilo, 4-cloro-3-aminofenilo, 4-cloro-3-amidinofenilo, 4-cloro-3-aminometilfenilo, 4-cloro-3-(metilaminometil)fenilo, 4-fluoro-3-aminofenilo, 4-fluoro-3-amidinofenilo, 4-fluoro-3-aminometilfenilo, 4-fluoro-3-(metilaminometil)fenilo, 6-aminopirid-2-ilo, 6-amidinopirid-2-ilo, 6-aminometilpirid-2-ilo, 6-aminocarbonilpirid-2-ilo, 6-(metilaminometil)pirid-2-ilo, 6-(1-aminoetil)pirid-2-ilo y 6-(2-amino-2-propil)pirid-2-ilo.

[6] En otra realización más preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IIa-IIf, en las que;

Z es C(O)CH₂ y CONH, con la condición de que Z no forme un enlace N-N con el grupo A;

A se selecciona entre fenilo, piridilo y pirimidilo y está sustituido con 0-2 R⁴; y

B se selecciona entre X-Y, fenilo, pirrolidino, morfolino, 1,2,3-triazolilo e imidazolilo y está sustituido con 0-1 R^{4a};

ES 2 331 860 T3

R⁴, cada vez que aparece, se selecciona entre OH, (CH₂)_rOR², halo, alquilo C₁₋₄, (CH₂)_rNR²R^{2a} y (CF₂)_rCF₃;

R^{4a} se selecciona entre alquilo C₁₋₄, CF₃, S(O)_pR⁵, SO₂NR²R^{2a} y 1-CF₃-tetrazol-2-ilo;

5 R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alquilo C₁₋₆, fenilo y bencilo;

X es CH₂ o C(O); e

Y se selecciona entre pirrolidino y morfolino.

10

[7] En otra realización adicional preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IIa-IIf, en las que;

15 A se selecciona entre el grupo: fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo; 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-metilfenilo, 2-aminofenilo y 2-metoxifenilo; y

B se selecciona entre el grupo: 2-CF₃-fenilo, 2-(aminosulfonyl)fenilo, 2-(metilaminosulfonyl)fenilo, 2-(dimetilaminosulfonyl)fenilo, 1-pirrolidinocarbonilo, 2-(metilsulfonyl)fenilo, 4-morfolino, 2-(1'-CF₃-tetrazol-2-il)fenilo, 4-morfolinocarbonilo, 2-metil-1-imidazolilo, 5-metil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonyl-1-imidazolilo y 5-metil-1,2,3-triazolilo.

20

[8] En otra realización más preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula IIa-IIf, en las que;

25

E es fenilo sustituido con R o 2-piridilo sustituido con R;

D se selecciona entre NH₂, C(O)NH₂, C(=NH)NH₂, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH(CH₃)NH₂ y C(CH₃)₂NH₂, con la condición de que D esté meta o para sustituido en E; y

30

R se selecciona entre H, OCH₃, Cl y F;

Z es C(O)CH₂ y CONH, con la condición de que Z no forme un enlace N-N con el grupo A;

35

A se selecciona entre fenilo, piridilo y pirimidilo y está sustituido con 0-2 R⁴; y

B se selecciona entre X-Y, fenilo, pirrolidino, morfolino, 1,2,3-triazolilo e imidazolilo y está sustituido con 0-1 R^{4a};

40

R⁴, cada vez que aparece, se selecciona entre OH, (CH₂)_rOR², halo, alquilo C₁₋₄, (CH₂)_rNR²R^{2a} y (CF₂)_rCF₃;

R^{4a} se selecciona entre alquilo C₁₋₄, CF₃, S(O)_pR⁵, SO₂NR²R^{2a} y 1-CF₃-tetrazol-2-ilo;

45 R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alquilo C₁₋₆, fenilo y bencilo;

X es CH₂ o C(O); e

Y se selecciona entre pirrolidino y morfolino.

50

[9] En otra realización más preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IIa-IIf, en las que;

55 D-E se selecciona entre 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 3-aminometilfenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-(metilaminometil)fenilo, 3-(1-aminoetil)fenilo, 3-(2-amino-2-propil)fenilo, 4-cloro-3-aminofenilo, 4-cloro-3-amidinofenilo, 4-cloro-3-aminometilfenilo, 4-cloro-3-(metilaminometil)fenilo, 4-fluoro-3-aminofenilo, 4-fluoro-3-amidinofenilo, 4-fluoro-3-aminometilfenilo, 4-fluoro-3-(metilaminometil)fenilo, 6-aminopirid-2-ilo, 6-amidinopirid-2-ilo, 6-aminometilpirid-2-ilo, 6-aminocarbonilpirid-2-ilo, 6-(metilaminometil)pirid-2-ilo, 6-(1-aminoetil)pirid-2-ilo, 6-(2-amino-2-propil)pirid-2-ilo;

60

A se selecciona entre el grupo: fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-metilfenilo, 2-aminofenilo y 2-metoxifenilo; y

65 B se selecciona entre el grupo: 2-CF₃-fenilo, 2-(aminosulfonyl)fenilo, 2-(metilaminosulfonyl)fenilo, 2-(dimetilaminosulfonyl)fenilo, 1-pirrolidinocarbonilo, 2-(metilsulfonyl)fenilo, 4-morfolino, 2-(1'-CF₃-tetrazol-2-il)fenilo, 4-morfolinocarbonilo, 2-metil-1-imidazolilo, 5-metil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonyl-1-imidazolilo y 5-metil-1,2,3-triazolilo.

ES 2 331 860 T3

[10] En una realización todavía más preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula IIa.

5 IIb. [11] En otra realización todavía mas preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula

IIc. [12] En otra realización todavía mas preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula

10 IId. [13] En otra realización todavía mas preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula

IIe. [14] En otra realización todavía mas preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula

15 IIIf. [15] En otra realización todavía mas preferida, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula

20 [16] En otra realización más preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IIa-IIIf, en las que;

D se selecciona entre $C(=NR^3)NR^7R^9$, $C(O)NR^7R^8$, NR^7R^8 y $CH_2NR^7R^8$, con la condición de que D esté meta o para sustituido en E;

25 E es fenilo sustituido con R o piridilo sustituido con R;

R se selecciona entre H, Cl, F, OR^3 , CH_3 , CH_2CH_3 , OCF_3 y CF_3 ;

30 Z se selecciona entre $C(O)$, $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, $NHC(O)$ y $C(O)NH$, con la condición de que Z no forme un enlace N-N con el grupo A;

35 R^{1a} y R^{1b} están independientemente ausentes o se seleccionan entre $-(CH_2)_r-R^{1'}$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ y $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ o se combinan para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5-8 miembros sustituido con 0-2 R^4 y que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

$R^{1'}$, cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} , halo, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2 , NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, $(CF_2)_rCO_2R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)_2R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$ y $NR^2SO_2R^{2b}$;

40 A se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^4 ; fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo e imidazolilo;

45 B se selecciona entre: Y, X-Y, NR^2R^{2a} , $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$ y $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$;

X se selecciona entre CH_2 , $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_r$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CH(NR^2R^{2a})-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$ y O;

50 Y es NR^2R^{2a} , con la condición de que X-Y no forme un enlace N-N u O-N;

como alternativa, Y se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^{4a} ;

55 fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo y 1,3,4-triazolilo;

60 R^4 , cada vez que aparece, se selecciona entre $=O$, OH, Cl, F, alquilo C_{1-4} , $(CN_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2 -alquilo C_{1-4} , $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$ y $(CF_2)_rCF_3$;

65 R^{4a} , cada vez que aparece, se selecciona entre $=O$, OH, Cl, F, alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2 -alquilo C_{1-4} , $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$ y 1- CF_3 -tetrazol-2-ilo;

R^5 , cada vez que aparece, se selecciona entre CF_3 , alquilo C_{1-6} , fenilo sustituido con 0-2 R^6 y bencilo sustituido con 0-2 R^6 ;

ES 2 331 860 T3

R^6 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, =O, OH, OR², Cl, F, CH₃, CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, CH(=NH)NH₂ NHC(=NN)NH₂ y SO₂NR²R^{2a};

5 R^7 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₄, bencilo, ariloxi C₆₋₁₀, ariloxycarbonilo C₆₋₁₀, arilmetilcarbonilo C₆₋₁₀, alquilcarboniloxi C₁₋₄-alcoxycarbonilo C₁₋₄, arilcarboniloxi C₆₋₁₀-alcoxycarbonilo C₁₋₄, alquilaminocarbonil C₁₋₆, fenilaminocarbonilo y fenil-alcoxycarbonilo C₁₋₄;

10 R^8 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ y bencilo; y
como alternativa, R⁷ y R⁸ se combinan para formar un grupo morfolino; y

R^9 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ y bencilo.

15 [17] En otra realización más preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IIa-IIf, en las que;

E es fenilo sustituido con R o 2-piridilo sustituido con R;

20 R se selecciona entre H, Cl, F, OCH₃, CH₃, OCF₃ y CF₃;

Z se selecciona entre C(O)CH₂ y C(O)NH, con la condición de que Z no forme un enlace N-N con el grupo A;

25 R^{1a} se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a}, S(O)_pR^{2b}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2c}, CH₂C(O)R^{2c}, C(O)NR²R^{2a} y SO₂NR²R^{2a};

30 R^{1b} se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a}, S(O)_pR^{2b}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2c}, CH₂C(O)R^{2c}, C(O)NR²R^{2a} y SO₂NR²R^{2a};

A se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R⁴; fenilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo e imidazolilo;

35 B se selecciona entre: Y y X-Y;

X se selecciona entre CH₂, -CR²(CR²R^{2b})-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CH(NR²R^{2a})-, -C(O)NR²-, -NR²C(O)-, -NR²C(O)NR²-, -NR²- y O;

40 Y es NR²R^{2a}, con la condición de que X-Y no formen un enlace N-N u O-N;

como alternativa, Y se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^{4a};

45 fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolilino, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo y 1,3,4-triazolilo;

50 R^2 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, CH₃, bencilo y fenilo;

R^{2a} , cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, CH₃, bencilo y fenilo;

55 R^{2b} , cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, OCH₃, CH₃, bencilo y fenilo;

R^{2c} , cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, OH, OCH₃, CH₃, bencilo y fenilo;

como alternativa, R² y R^{2a} se combinan para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0-1 heteroátomos más seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

60 R^3 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃ y fenilo;

R^{3a} , cada vez que aparece, se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃ y fenilo;

65 R^4 , cada vez que aparece, se selecciona entre OH, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a} y CF₃;

ES 2 331 860 T3

R^{4a}, cada vez que aparece, se selecciona entre OH, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR⁵, CF₃ y 1-CF₃-tetrazol-2-ilo;

5 R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alquilo C₁₋₆, fenilo sustituido con 0-2 R⁶ y bencilo sustituido con 1 R⁶;

R⁶, cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, OCH₃, Cl, F, CH₃, CN, NO₂, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a} y SO₂NR²R^{2a};

10 R⁷, cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcoxicarbonilo C₁₋₄, bencilo, fenoxi, fenoxicarbonilo, bencilcarbonilo, alquilcarboniloxi C₁₋₄-alcoxicarbonilo C₁₋₄, fenilcarboniloxi-alcoxicarbonilo C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, fenilaminocarbonilo y fenil-alcoxicarbonilo C₁₋₄;

15 R⁸, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CH₃ y bencilo; y como alternativa, R⁷ y R⁸ se combinan para formar un grupo morfolino;

R⁹, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CH₃ y bencilo.

20 [18] En otra realización más preferida, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmulas IIa-IIf, en las que;

25 R^{1a} está ausente o se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a}, S(O)_pR^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2c}, CH₂C(O)R^{2c} y SO₂NR²R^{2a};

R^{1b} está ausente o se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a}, S(O)_pR^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2b}, CH₂C(O)R^{2b} y SO₂NR²R^{2a};

30 A se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R⁴; fenilo, piridilo y pirimidilo;

B se selecciona entre: Y y X-Y;

35 X se selecciona entre -C(O)- y O;

Y es NR²R^{2a}, con la condición de que X-Y no forme un enlace O-N;

40 como alternativa, Y se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^{4a};

fenilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, morfolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo y 1,2,3-triazolilo;

45 R², cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, CH₃, bencilo y fenilo;

R^{2a}, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, CH₃, bencilo y fenilo;

R^{2b}, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, OCH₃, CH₃, bencilo y fenilo;

50 R^{2c}, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, OH, OCH₃, CH₃, bencilo y fenilo;

como alternativa, R² y R^{2a} se combinan para formar un sistema de anillo seleccionado entre pirrolidinilo, piperazinilo y morfolino;

55 R⁴, cada vez que aparece, se selecciona entre Cl, F, CH₃, NR²R^{2a} y CF₃;

R^{4a}, cada vez que aparece, se selecciona entre Cl, F, CH₃, SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR⁵ y CF₃; y

R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃ y CH₃.

60 [19] Los compuestos específicamente preferidos de la presente invención se seleccionan entre el grupo:

1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-imidazol;

65 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)carbonilamino]pirazol;

ES 2 331 860 T3

- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonilpirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-4-cloro-3-metil-pirazol;
- 5 1-(3-amidinofenil)-5-((2'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometil-pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-4-metoksi-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometil-pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(4'-(imidazol-1-il-fenil)aminocarbonil)pirazol;
- 10 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoxifenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]pirazol;
- 15 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-1,2,3-triazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)metilsulfonil]tetrazol;
- 20 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 25 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-2-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-2-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 30 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-4'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 35 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-cloro-2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-trifluorometilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 40 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-cloro-2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 45 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)(N'-metil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 50 1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[(2'-trifluorometilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 55 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-4-metoksi-5-((2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol;
- 60 1-(3-amidinofenil)-4-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-imidazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]-1,2,3-triazol;
- 65 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-1,2,3-triazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-1,2,4-triazol;

ES 2 331 860 T3

3-metil-1-(3-amidinofenil)-5-(4'-(4''-clorofenil)tiazol-2'-il)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfuro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

5 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfóxido-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

10 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-N-metilaminocarbonil]-3-metil-pirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-(4'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)-aminocarbonil]-3-metil-pirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metil-pirazol;

15 1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminocarbonil]-3-metil-pirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metil-pirazol;

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metil-pirazol;

20 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil)-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

25 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-n-butilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-n-butilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il)-aminocarbonil]-3-n-butilpirazol;

30 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-4-metoxipirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

35 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-bromo-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-bromo-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

40 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]pirazol;

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-[(2'-aminosulfonilfenil)-1-il]-piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metilpirazol;

45 1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-*t*-butilaminosulfonilfenil)-pirimidin-2-il]-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)-pirimidin-2-il]-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

50 1-(3-cianofenil)-5-[[4'-(imidazol-1-il)fenil]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

55 1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

60 1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(3-metiltetrazol-1-il)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

65 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[2'-trifluorometilfenil]-pirid-2-il]-aminocarbonil]pirazol;

ES 2 331 860 T3

- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-1-il)pirimid-5-il]aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 5 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-cloro-(2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 10 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[5-(2'-fluorofen-1-il)pirid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-*terc*-butilaminosulfonilfenil)-pirimid-2-il]-aminocarbonil]-pirazol;
- 15 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)-[1,5]-dihidropirimid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(pirid-3'-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[4-(pirid-2'-il)fen-1-ilaminocarbonil]pirazol;
- 20 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(5-(2'-trifluorometilfenil)-pirimidin-2-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(piperidinocarbonil)fenil)-aminocarbonil]pirazol;
- 25 1-(3-amidino-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-aminocarbonil-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[4-(pirazol-4'-il)fen-1-il]aminocarbonil]pirazol;
- 30 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il)-aminocarbonil]pirazol;
- 35 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(5-(2'-metilsulfonilfenil)-pirimid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
- 40 1-(3-(N-metil-N-idrossiamidino)fenil)-3-metil-5-[(4'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 45 1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol;
- 50 1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-trifluorometilfen-1-il)piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-trifluorometilfen-1-il)piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
- 55 1-(3-amidinofenil)-4-metil-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(benzoimidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol;
- 60 1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(benzoimidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 65 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[4'-(1,2,4-triazol-2-il)-fenil]aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-ciclohexilfenil)aminocarbonil]pirazol;

ES 2 331 860 T3

- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-morfolinofenil)-aminocarbonil)-pirazol;
- 5 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluorometil)tetrazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluorometil)tetrazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 10 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 15 1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)-aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-acetilpiperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-*terc*-butiloxicarbonil)piperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 20 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-piperizin-1-il-fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-[(4'-ciclohexilfenil)aminocarbonil]pirazol;
- 25 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-clorofenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazol;
- 30 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-ciclopentiloxifenil)-aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 35 1-(3-amidinofenil)-5-[(3-((pirid-2-il)metilamino)fenil)-aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-[(4'-(N-morfolino)-3-clorofenil)aminocarbonil]pirazol;
- 40 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-pirrolidinocarbonil)-3'-clorofenil)aminocarbonil]-pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolinocarbonil)-3-clorofenil)-aminocarbonil]pirazol;
- 45 1-(3-cianofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)-fenil)-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)-fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3'-aminocarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]-3-metilpirazol;
- 50 1-(3-amidinofenil)-5-[4'-(pirrolidinometil)fenil)-aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 1-(3-aminofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 55 1-(3-amino-4'-clorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amino-4'-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amino-4'-metoxifenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 60 1-(3-amino-4'-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-amino-4'-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil }tetrazol;
- 65 1-(3-amino-4'-metoxifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)pirid-2-il)-aminocarbonil]-3-metilpirazol;

ES 2 331 860 T3

- 1-(3-aminometil-4'-metilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 1-(3-aminometil-4'-fluorofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 5 1-(3-aminometilfenil)-5-[(4'-(N-pirrolidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-etilcarboxiamidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 1-(pirid-2-il)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 10 1-(6-bromopiridin-2-il)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amino-4-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
- 15 1-(3-amino-4-clorofenil)-5-[(4'-(1-pirrolidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
- 20 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
- 25 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
- 1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 30 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-4-metoksi-3-trifluorometil-pirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2-fluoro-4-(N-pirrolidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 35 1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluoro-4-(N-pirrolidinocarbonil)-fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 40 1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)-[1,6-dihidro]pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpi-
razol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 45 1-[3-(2'-etilaminofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 50 1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-metilsulfonil-fenil)-pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-[3-amidinofenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-[3-amidinofenil]-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 55 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)carbonilmetil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonilmetil)pirazol;
- 60 1-(3-amidino)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)pirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)
pirazol;
- 65 1-(3-(N-carboximetil)aminofenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)dirimid-2-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

ES 2 331 860 T3

- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-1,2,3-triazol;
5 1-(3-aminometil-4-metil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
1-(3-aminometil-4-fluoro)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
1-(3-aminometil-4-cloro)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
10 1-(3-aminometil-4-fluoro)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
15 1-(3-aminometil)fenil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)-aminocarbonil]pirazol;
20 1-(3-aminometilfenil)-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-4-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-[(2-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]-pirazol;
25 1-(3-aminometilfenil)-3-trifluorometil-5-[(3-trifluorometil-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluoro-2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4'-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
30 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2-fluoro-4-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)]aminocarbonil]pirazol;
1-[(6-(aminometil)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
35 1-[(6-(N-hidroxiamidino)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
1-[(6-amidinopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
40 1-[6-amidinopirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(2-metoxi-4-(N-morfolino)-fenil)-aminocarbonil]-pirazol;
1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[4'-(3''-metil-5''-oxo-3''-pirazolin-2''-il)-fenil)aminocarbonil]pirazol;
45 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol;
1-(3-aminometil-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
50 1-[3-(aminometil)-fenil]-5-[3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo;
Ácido 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxílico;
55 1-[3-(aminometil)fenil]-3-[aminocarbonil]-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
1-[3-(aminometil)-fenil]-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-5-carboxilato de etilo;
60 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol;
1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazol;
65 1-(3-aminometilfenil)-5-[(4-(5-metil-1,2,3-triazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 331 860 T3

En una segunda realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos seleccionados entre el grupo:

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(carboximetil)fenilaminocarbonil]pirazol;

5 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilaminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminosulfonil)-fenilaminocarbonil]pirazol;

10 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-*terc*-butilaminosulfonil)fenil]aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-aminosulfonil)fenil]aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidino)-fenil-3-metil-5-[(4'-trifluorometilfenil)-aminocarbonil]pirazol;

15 1-(3-amidinofenil)-5-(2'-naftilaminosulfonil)-3-metilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4-bromofenil)-aminosulfonil]-3-metilpirazol;

20 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[2-(2'-piridil)-etil]aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fenilpropil)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(isopropiloxi)fenil)aminocarbonil]-pirazol;

25 1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

30 1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-bromofen-1-il)-aminocarbonil]tetrazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-N,N-dimetilamino)carbonilamino]fen-1'-il)aminocarbonil]pirazol;

35 1-[3-[N-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonil)amidino]fenil]-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-metilpirazol; y

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(4-(5-metoxiaminocarbonil)imidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol.

40 En una tercera realización, la presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas, que comprenden: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En una cuarta realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia, en particular para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno tromboembólico.

Definiciones

50 Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se sabe bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. En los compuestos descritos en este documento también pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se incluyen todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica se indique específicamente.

60 El término "sustituido", como se usa en este documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo.

65 Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, R⁶) más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R⁶, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente

ES 2 331 860 T3

sustituido hasta con dos grupos R⁶ y R⁶ cada vez que aparece se selecciona independientemente de la definición de R⁶. También, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

5 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede enlazarse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se indica un sustituyente sin indicar el átomo a partir del cual dicho sustituyente se enlaza al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede enlazarse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 Como se usa en este documento, “alquilo C₁₋₆” pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo; “Alqueno” pretende incluir cadenas de hidrocarburo de una configuración lineal o ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo y similares.

15 “Halo” o “halógeno”, como se usan en este documento, se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo; y “contraión” se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente tales como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, sulfato y similares.

20 Como se usa en este documento, “carbociclo” o “resto carbocíclico” pretende indicar cualquier monocíclico o bicíclico estable de 3 a 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7 a 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalin), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo o tetrahidronaftilo (tetralino).

30 Como se usa en este documento, el término “heterociclo” o “sistema heterocíclico” pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que consta de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, O y S e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido anteriormente está condensado con un anillo benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en este documento pueden estar sustituidos sobre carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se indica específicamente, puede cuaternizarse opcionalmente un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1. Como se usa en este documento, la expresión “sistema heterocíclico aromático” pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 5 a 7 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico aromático de 7 a 10 miembros que consta de un átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por N, O y S. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático sea mayor que 1.

45 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, 1*H*-indazol, 2-pirrolidonilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, 2*H*-pirrolilo, 3*H*-indolilo, 4-piperidonilo, 4*aH*-carbazol, 4*H*-quinolizínico, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazonilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, β-carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínico, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínico, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tienofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo. Los heterociclos preferidos incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, oxazolidinilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolilino o isatinoilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

65 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se emplea en este documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance de un buen criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los que el precursor se modifica preparando sales de ácidos o bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefiere un medio no acuoso tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia.

Los "profármacos" pretenden incluir cualquiera de los vehículos unidos covalentemente que liberan el fármaco precursor activo de acuerdo con la fórmula (I) *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de fórmula (I) se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, por manipulación convencional o *in vivo*, para dar el precursor. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula (I) en la que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está enlazado a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco o compuesto de fórmula (I) a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, un amino libre o un sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de fórmula (I) y similares. Los profármacos preferidos son profármacos de amidina en los que D es C(=NR⁷-)NH₂ o su tautómero C(=NH)NHR⁷ y R⁷ se selecciona entre OH, alcoxi C₁₋₄, ariloxi C₆₋₁₀, alcocarbonilo C₁₋₄, ariloxycarbonilo C₆₋₁₀, arilmetilcarbonilo C₆₋₁₀, alquilcarboniloxi C₁₋₄-alcoxycarbonilo C₁₋₄ y arilcarbonil C₆₋₁₀-alcoxycarbonilo C₁₋₄. Los profármacos más preferidos son aquellos en los que R⁷ es OH, metoxi, etoxi, benciloxycarbonilo, metoxycarbonilo y metilcarboniloximetoxycarbonilo.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los procedimientos que se describen a continuación, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o por variaciones de los mismos como se aprecia por los especialistas en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se realicen. Se entenderá por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración fundamental en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección acertada del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos que se describen en esta invención. Un informe acreditado que describe las muchas alternativas para el facultativo capacitado es Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991).

En los siguientes esquemas, Q es una funcionalidad que puede convertirse en D.

En el Esquema 7 se muestra cómo pueden convertirse los compuestos de pirrol con un grupo de éster carboxílico en compuestos que contienen el resto Z-A-B. Pueden usarse procedimientos análogos para preparar compuestos de fórmulas IIa-IIf. Para el enlazador amida (Fórmula I, Z = -CONH-), cuando R^e = carboalcoxi, éste puede hidrolizarse para dar el ácido en condiciones básicas o ácidas dependiendo del patrón de sustitución.

La formación del cloruro de ácido con cloruro de tionilo seguido de la adición de una amina H₂N-A-B apropiada puede producir los compuestos unidos a amida. Como alternativa, el ácido puede combinarse con la amina H₂N-A-B en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos adecuado, tal como BOP-Cl, HBTU o DCC. En otro procedimiento, el éster puede acoplarse directamente con un reactivo de aluminio, preparado mediante la adición de trimetilaluminio a la amina H₂N-A-B.

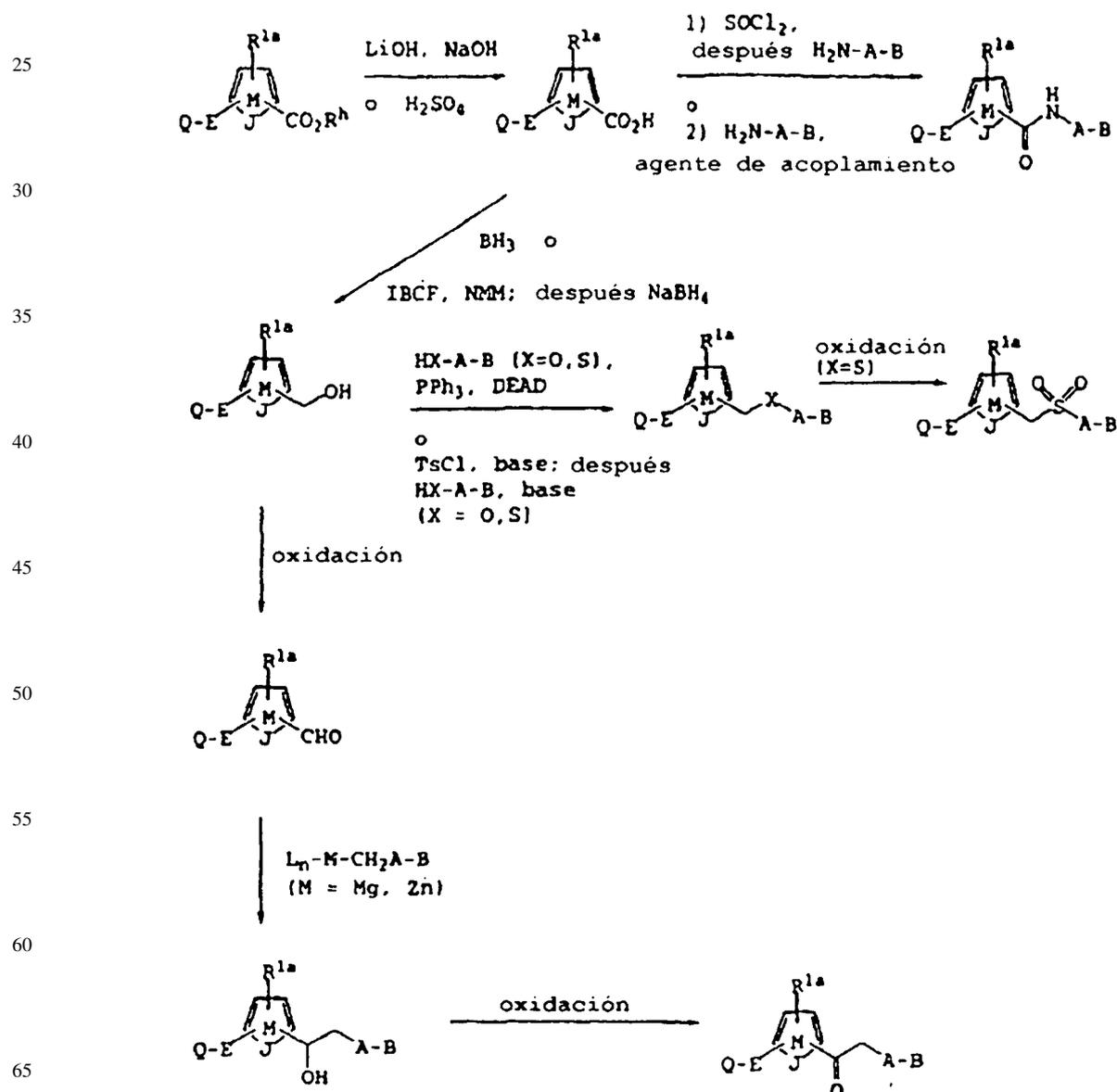
ES 2 331 860 T3

Para formar compuestos unidos a tioéter de Fórmula I (Z = -CH₂S-) el ácido puede reducirse para dar el alcohol. Los procedimientos preferidos para esta transformación son reducción con complejo THF-borano o un procedimiento que implica la reducción del anhídrido mezclado con borohidruro sódico (IBCF = cloroformiato de isobutilo y NMM = N-metilmorfolina). La finalización de los compuestos unidos a tioéter de Fórmula I puede realizarse fácilmente por el protocolo de Mitsunobu con un tiofenol o hidroxio- o mercaptoheterociclo HX-A-B apropiado (X = O, S) (Fórmula I, A = arilo o heteroarilo). Pueden prepararse otros tioéteres (X = O, S) siguiendo la conversión inicial del alcohol para dar un grupo saliente adecuado, tal como tosilato. Cuando X = S, pueden oxidarse más tioéteres para preparar las sulfonas (Fórmula I, Z = -CH₂SO₂-).

El alcohol puede oxidarse para dar el aldehído por varios procedimientos, de los cuales dos procedimientos preferidos son la oxidación de Swern y la oxidación con clorocromato de piridinio (PCC).

El aldehído puede usarse para preparar los compuestos unidos a cetona de Fórmula I (Z = -COCH₂-). El tratamiento con una especie organometálica puede producir el alcohol. La especie organometálica (en la que M = magnesio o cinc) puede prepararse preferiblemente a partir del haluro correspondiente por tratamiento con metal magnesio o cinc. Estos reactivos deben reaccionar fácilmente con aldehídos para producir alcoholes. La oxidación del alcohol por cualquiera de varios de los procedimientos, tales como la oxidación de Swern o la oxidación PCC, pueden producir los compuestos unidos a cetona.

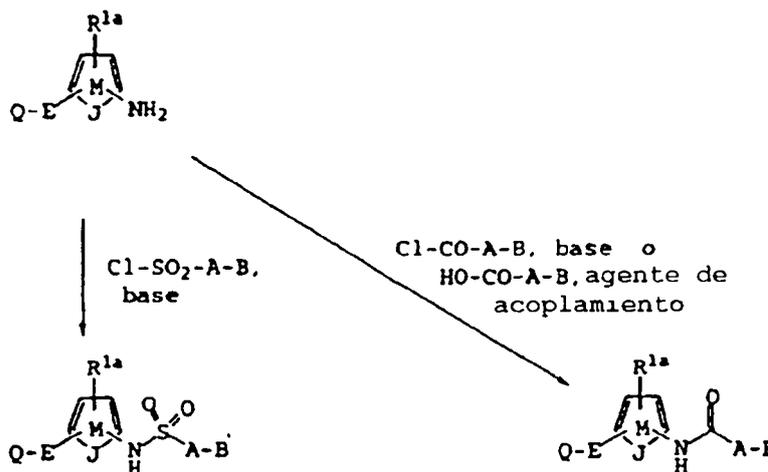
Esquema 7



ES 2 331 860 T3

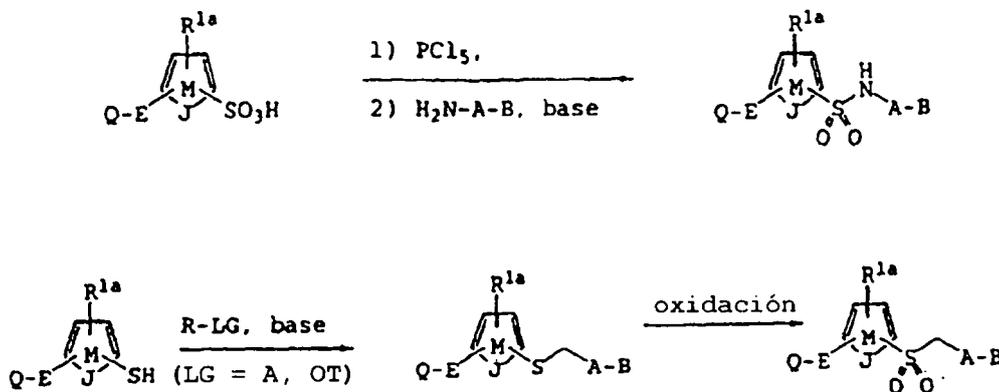
Pueden prepararse compuestos adicionales de Fórmula I en los que el grupo de unión m/z contiene un átomo de nitrógeno unido al anillo M por los procedimientos que se describen en el Esquema 8. Las aminas pueden convertirse en sulfonamidas (Fórmula I, m/z-NHSO₂-) por tratamiento con un cloruro de sulfonilo B-A-SO₂Cl apropiado en presencia de una base tal como trietilamina. Las aminas pueden convertirse en amidas (Fórmula I, Z = -NHCO-) por tratamiento con un cloruro de ácido Cl-CO-A-B apropiado en presencia de una base o por tratamiento con un ácido carboxílico HO-CO-A-B apropiado en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos adecuado, tal como DCC, HBTU o BOP.

Esquema 8



Pueden prepararse compuestos de Fórmula I en los que el grupo de unión Z contiene un átomo de azufre unido al anillo M mediante los procedimientos que se describen en el Esquema 9. El tratamiento de ácidos sulfónicos con pentacloruro de fósforo seguido de tratamiento con una amina H₂N-A-B apropiada pueden producir compuestos unidos a sulfonamida (Fórmula I, Z = -SO₂NH-). Los tioles pueden alquilarse con un reactivo de alquilación adecuado en presencia de una base para producir tioéteres (Fórmula I, Z = -SCH₂-). Estos compuestos pueden oxidarse adicionalmente por una diversidad de reactivos, produciendo los compuestos unidos a sulfona (Fórmula I, Z = -SO₂CH₂-).

Esquema 9



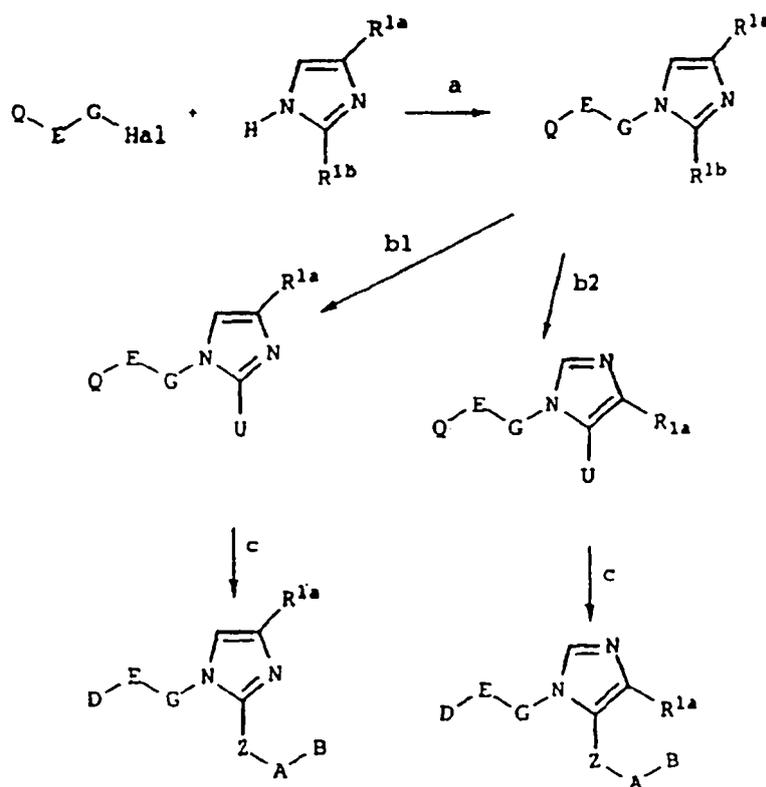
Los compuestos de Fórmula I en los que el anillo M es un imidazol pueden formarse usando los procedimientos que se describen en los Esquemas 12-15.

Los derivados de imidazol 1,2-disustituidos y 1,5-disustituidos pueden prepararse por procedimientos generales que se describen en el Esquema 12, donde R^{1b} es un hidrógeno o un grupo alquilo y U es un aldehído, un éster, un

ES 2 331 860 T3

ácido, una amida, un amino, un tiol, un hidroxilo, un ácido sulfónico, un éster sulfónico, un cloruro de sulfonilo o un haluro de metileno. La etapa a implica el acoplamiento en presencia de un catalizador, tal como base, Cu/CuBr/base o Pd/base. Cuando R^{1b} es un hidrógeno, éste puede desprotonarse con una base de litio y atraparse con por formiato, formamida, dióxido de carbono, cloruro de sulfonilo (dióxido de azufre y después cloro) o isocianato para dar imidazoles 1,2-disustituidos (Ruta b1). También, en la Ruta b1, cuando R^{1b} es CH₃, éste puede oxidarse con SeO₂, MnO₂, NaIO₄/RhCl₃ cat. o NBS para formar U. Cuando R^{1b} es hidrógeno, la desprotonación secuencial y la interrupción con una base de litio y cloruro de trimetilsililo, seguido de una segunda desprotonación con una base de litio y la interrupción con formiato, formamida, dióxido de carbono, cloruro de sulfonilo (dióxido de azufre y después cloro) o isocianato pueden producir imidazoles 1,5-disustituidos (Ruta b2).

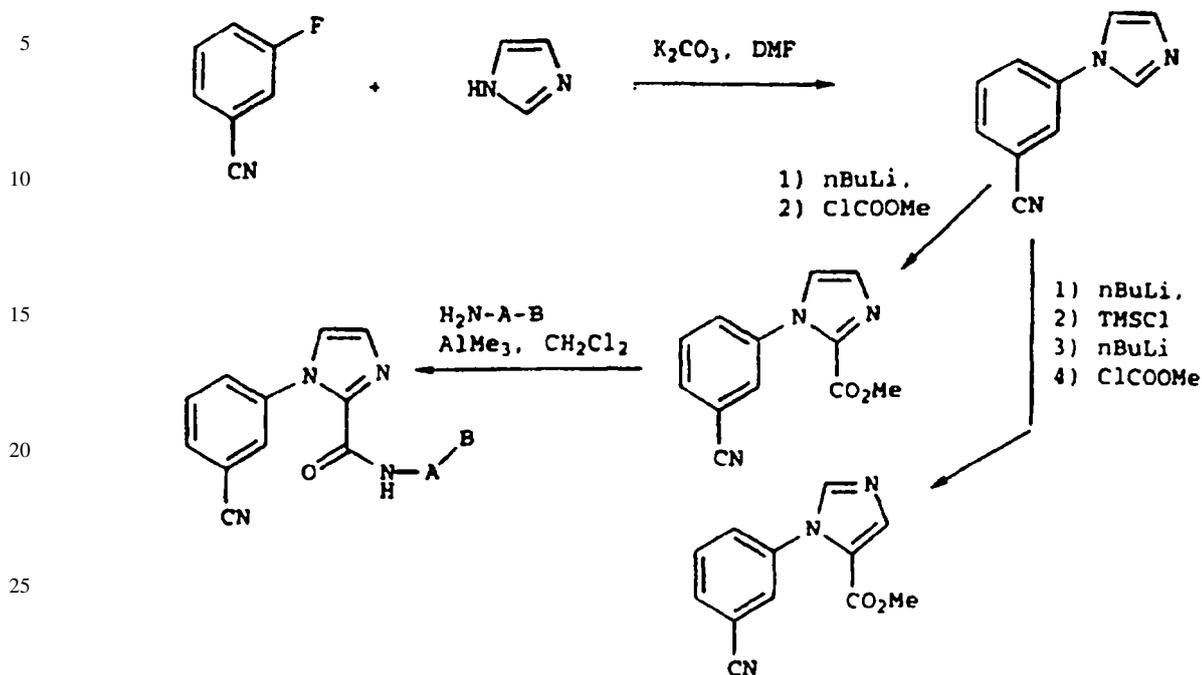
Esquema 12



En el Esquema 13 se muestra una manera preferida de preparar derivados de imidazol 1,2-disustituidos y 1,5-disustituidos. El imidazol puede calentarse con 3-fluorobenzonitrilo en presencia de una base. Después, el producto acoplado puede tratarse con una base de alquil litio e inactivarse con ClCO₂Me, dando el compuesto 1,2-disustituido. El tratamiento adicional con una solución preparada de H₂N-A-B en trimetilaluminio puede dar la amida, que puede modificarse adicionalmente a través de la reacción de Pinner, formando el compuesto deseado. Los compuestos 1,5-disustituidos pueden prepararse usando el mismo procedimiento, con la excepción de que el anión inicial se protege y se forma un segundo anión que después se inactiva como se ha indicado anteriormente. Las modificaciones adicionales pueden seguir el mismo procedimiento que los compuestos 1,2-disustituidos.

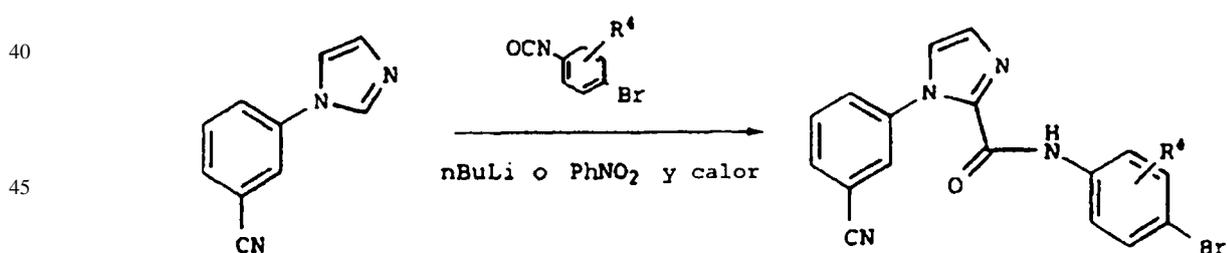
ES 2 331 860 T3

Esquema 13



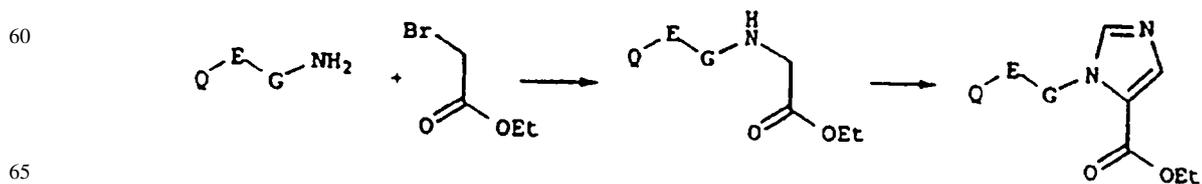
En el Esquema 14 se describe otra forma de preparar derivados de imidazol 1,2-disustituídos. Haciendo reaccionar una imidazol N-sustituído con un cianato, puede obtenerse la amida. Después, esta amida puede acoplarse con el grupo B como se describirá más adelante.

Esquema 14



En el Esquema 15 se describe otro medio para preparar derivados de imidazol 1,5-disustituídos. La alquilación con acetato de 2-bromoetilo y la reacción posterior con el reactivo de Gold en presencia de una base, tal como NaOMe o LDA, pueden formar imidazoles sustituidos con éster que pueden modificarse adicionalmente como se ha descrito previamente.

Esquema 15

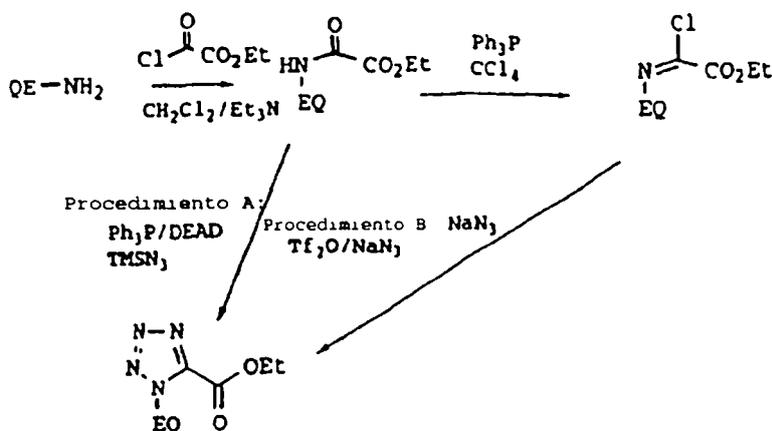


ES 2 331 860 T3

Los compuestos de tetrazol de la presente invención en los que Z es -CONH- pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 18. Una amina apropiadamente sustituida puede acilarse con cloruro de etiloxalilo. La amida resultante puede convertirse en el tetrazol mediante los procedimientos que se han descrito por Duncia (J. Org. Chem. 1991, 2395-2400) o Thomas (Synthesis 1993, 767-768). La amida puede convertirse primero en el cloruro de iminoilo y hacerse reaccionar con NaN_3 , formando el 5-carboetoxitetrazol (J. Org. Chem. 1993, 58, 32-35 y Bioorg. & Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1015-1020). Después, el 5-carboetoxitetrazol puede modificarse adicionalmente como se ha descrito en el Esquema 7.

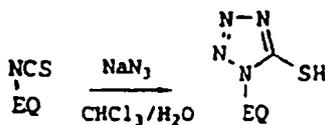
Los compuestos de tetrazol de la presente invención en los que Z es -CO- también pueden prepararse a partir de cloruro de iminoilo (Chem. Ber. 1961, 94, 1116 y J. Org. Chem. 1976, 41, 1073) usando un cloruro de acilo sustituido apropiadamente como material de partida. El enlazador de cetona puede reducirse, dando compuestos en los que Z es alquilo.

Esquema 18



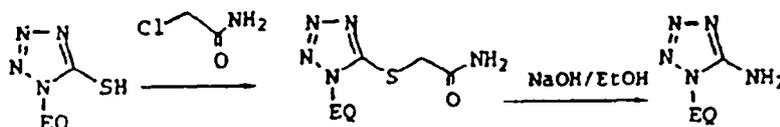
Los compuestos de tetrazol de la presente invención en los que Z es -SO₂NH- pueden prepararse a partir del tiol preparado como se muestra en el Esquema 20. El tiocianato sustituido apropiadamente puede hacerse reaccionar con azida sódica, dando el 5-tiotetrazol (J. Org. Chem. 1967, 32, 3580-3592). El compuesto tio puede modificarse como se ha descrito en el Esquema 9.

Esquema 20



Los compuestos de tetrazol de la presente invención en los que Z es -NHCO- o -NHCO₂- pueden prepararse a partir de 5-aminotetrazol, que puede prepararse por Transposición de Smiles como se muestra en el Esquema 21. El compuesto tio preparado como se describe en el Esquema 20 puede alquilarse con 2-cloroacetamida. Después, el compuesto resultante puede calentarse a reflujo en hidróxido sódico etanólico, dando el 5-amino-tetrazol correspondiente (Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 3331-3334). Después, el 5-amino-tetrazol resultante puede alquilarse o acilarse, formando los productos deseados.

Esquema 21

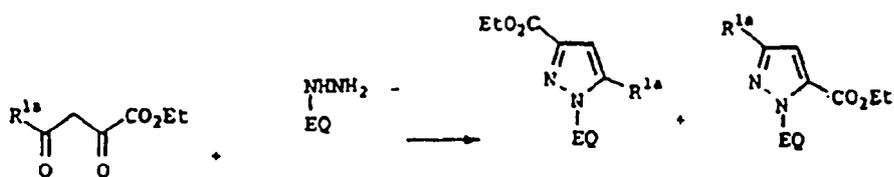


ES 2 331 860 T3

Los pirazoles de Fórmula I (tales como los que se describen en el Esquema 22) pueden prepararse por la condensación de una hidrazina apropiadamente sustituida con una diversidad de diceto ésteres. Las condensaciones de este tipo típicamente producen una mezcla de regioisómeros de pirazol que pueden separarse eficazmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los ésteres pueden convertirse en Z-A-B como se ha descrito anteriormente.

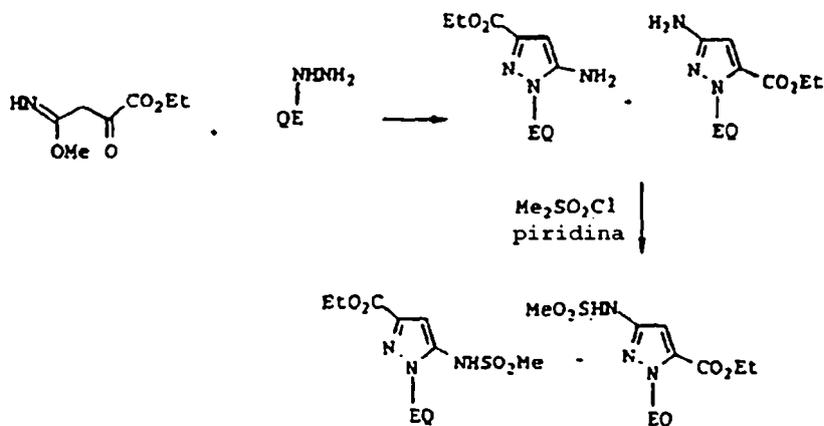
Como alternativa, si en el Esquema 22 la dicetona de partida contiene CH₃ en lugar de CO₂Et, entonces el metil pirazol resultante puede separarse y oxidarse como en la Ruta b1 del Esquema 12, formando el ácido pirazolocarbónico.

Esquema 22



Cuando se usan cetoimidatos para las condensaciones con hidracinas, se obtienen los aminoésteres de pirazol (Esquema 23). Después, la conversión de estos intermedios en los compuestos finales de fórmula I puede realizarse por la protección de la funcionalidad amino con un grupo protector adecuado o por derivatización (por ejemplo, sulfonamida) y después modificando el éster como se ha indicado previamente.

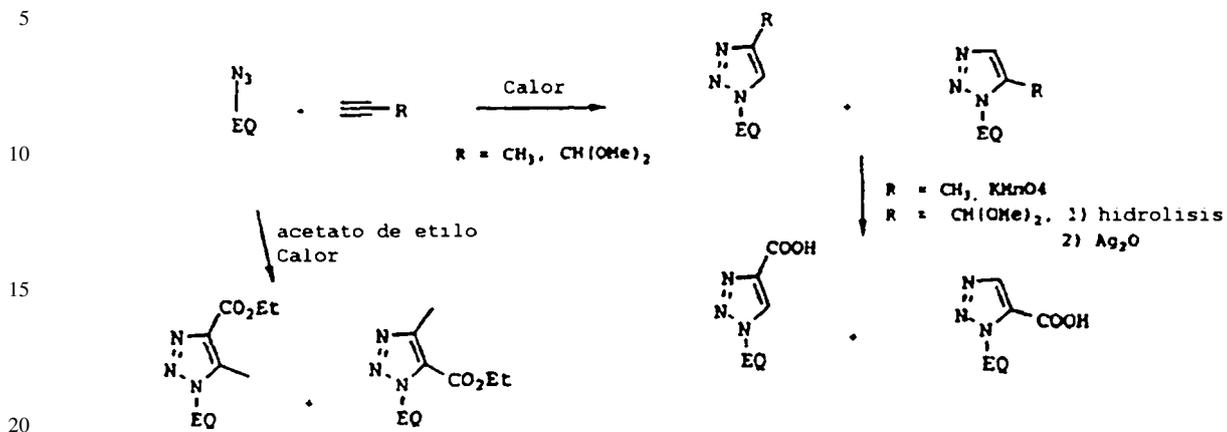
Esquema 23



Pueden prepararse 1,2,3-triazoles 1-sustituídos de la presente invención mediante el tratamiento de una azida apropiadamente sustituida con una diversidad de dipolarófilos (Tetrahedron 1971, 27, 845 y J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, 1207) como se muestra en el Esquema 27. Típicamente, se obtiene una mezcla de regioisómeros que pueden separarse y elaborarse fácilmente, dando los ácidos triazolocarboxílicos. Después, las transformaciones adicionales como se ha descrito anteriormente pueden producir los compuestos de la presente invención.

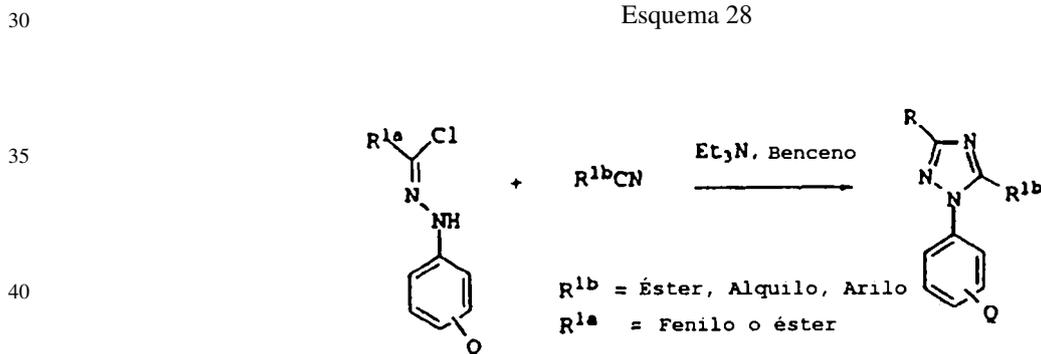
ES 2 331 860 T3

Esquema 27



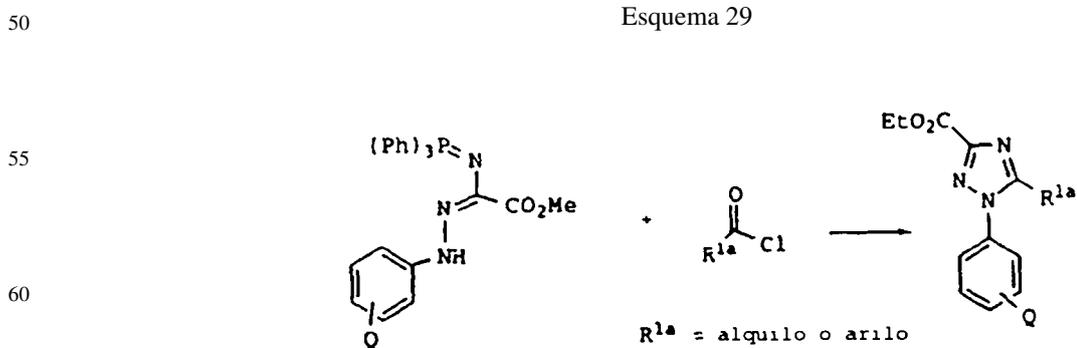
25 Pueden obtenerse 1,2,4-triazoles de la presente invención por la metodología de Huisgen y col (Liebigs Ann. Chem. 1962, 653, 105) mediante la cicloadición de una especie de nitriliminio (obtenida a partir del tratamiento de trietilamina y cloro hidrazona) y un nitrilo dipolarófilo apropiado (Esquema 28). Esta metodología proporciona una gran diversidad de 1,2,4-triazoles con un patrón de sustitución variado en las posiciones 1, 3 y 5.

Esquema 28



45 También pueden prepararse 1,2,4-triazoles por la metodología de Zecchi y col (Synthesis 1986, 9, 772) mediante una condensación de aza Wittig (Esquema 29).

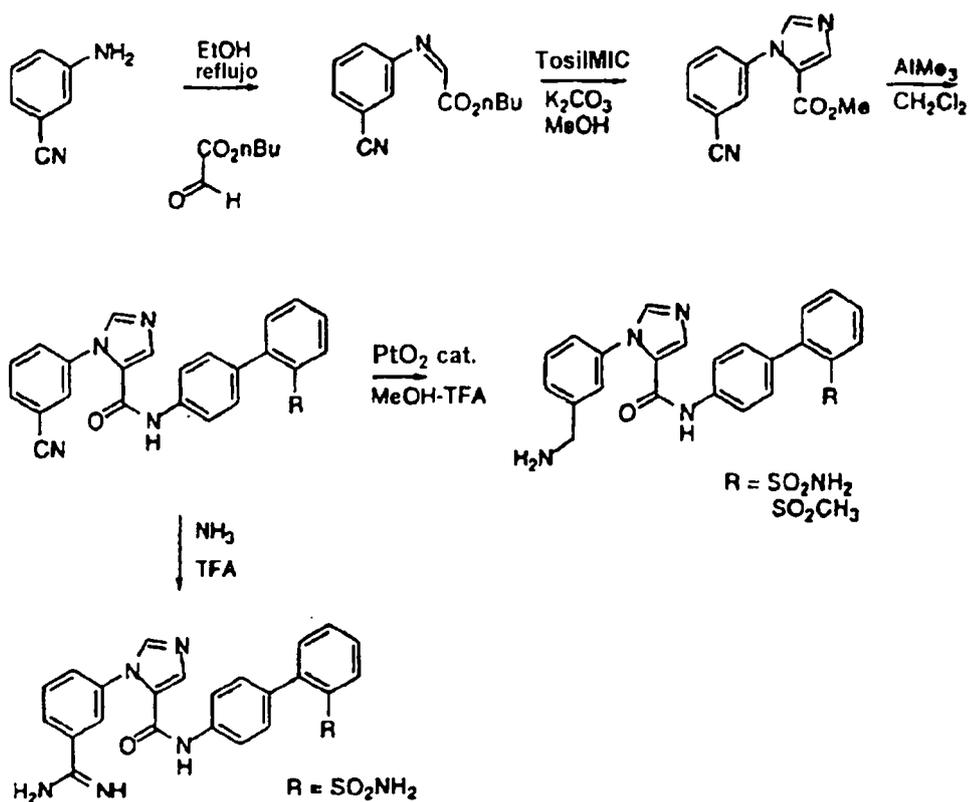
Esquema 29



ES 2 331 860 T3

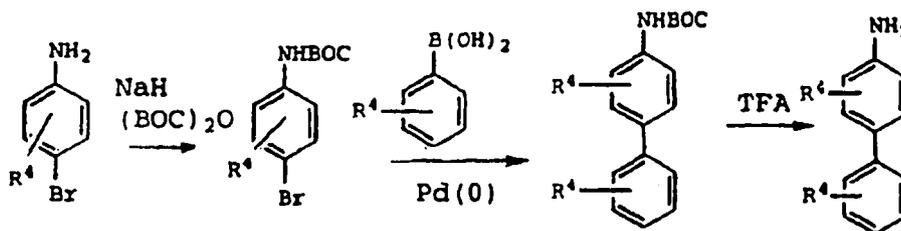
El núcleo de imidazol que se muestra en el Esquema 32 puede prepararse por la condensación de 3-cianoanilina con glioxilato de n-butilo, produciendo la imina que después puede tratarse con TosilMIC en metanol básico, produciendo el compuesto imidazol deseado. Después, el acoplamiento del éster en condiciones convencionales produce una diversidad de análogos que después pueden manipularse adicionalmente produciendo, por ejemplo, la bencilamina o las benzamidas.

Esquema 32



Los compuestos de la presente invención en los que AB es una bifenilamina o amina similar pueden prepararse como se muestra en el Esquema 33. Puede protegerse 4-bromoanilina como un derivado Boc y acoplarse a un ácido fenilbórico en condiciones de Suzuki (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1994, 189). La desprotección con TFA proporciona el compuesto aminobifenilo. Pueden prepararse otras aminas similares en las que A y/o B son heterociclos por el mismo procedimiento usando ácidos bóricos apropiadamente sustituidos y bromuro de arilo. También, en primer lugar, la bromoanilina puede unirse a las estructuras del anillo del núcleo como se ha descrito anteriormente y después se somete a reacción de Suzuki, dando el producto deseado.

Esquema 33



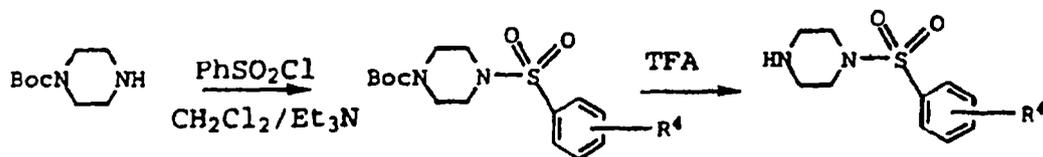
ES 2 331 860 T3

Los compuestos de la presente invención en los que A-B es A-X-Y pueden prepararse como el derivado de piperazina que se muestra en el Esquema 34.

5

Esquema 34

10



15

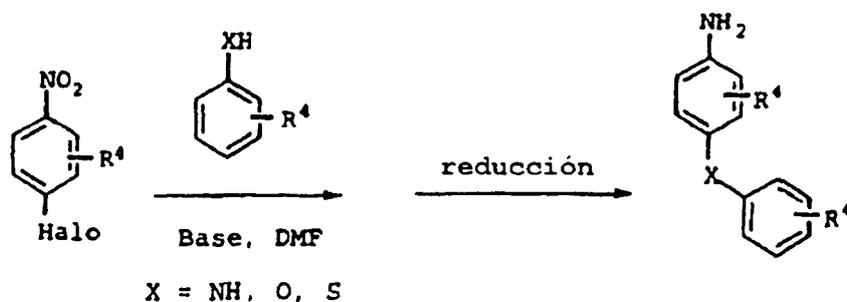
El Esquema 35 muestra cómo pueden acoplarse grupos cíclicos en los que X = NH, O o S.

20

Esquema 35

25

30



35

40

Cuando B se define como X-Y, se aplica la siguiente descripción. Los grupos A y B están disponibles en fuentes comerciales, se conocen en la bibliografía o se sintetizan fácilmente por la adaptación de procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. Los grupos funcionales reactivos requeridos añadidos a los análogos de A y B también están disponibles en el mercado en fuentes comerciales, se conocen en la bibliografía o se sintetizan fácilmente por la adaptación de procedimientos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. En las tablas que se muestran a continuación se presenta la química requerida para realizar el acoplamiento de A a B.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 331 860 T3

TABLA A

Preparación de enlaces de Amida, Éster y Urea entre A y B

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reacc. N°	Si A contiene:	entonces el sustituyente reactivo de Y es:	para dar el siguiente producto A-X-Y:
1	A-NHR ² en forma de un sustituyente	CIC(O)-Y	A-NR ² -C(O)-Y
2	un NH secundario como parte de un anillo o cadena	CIC(O)-Y	A-C(O)-Y
4	A-NHR ² en forma de un sustituyente	CIC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-NR ² -C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
5	un NH secundario como parte de un anillo o cadena	CIC(O)-CR ² R ^{2a} -Y	A-C(O)-CR ² R ^{2a} -Y
7	A-NHR ³ en forma de un sustituyente	CIC(O)NR ² -Y	A-NR ² -C(O)NR ² -Y
8	un NH secundario como parte de un anillo o cadena	CIC(O)NR ² -Y	A-C(O)NR ² -Y
17	A-C(O)Cl	NHR ² -Y en forma de un sustituyente	A-C(O)-NR ² -Y
18	A-C(O)Cl	un NH secundario como parte de un anillo o cadena	A-C(O)-Y
20	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	NHR ² -Y en forma de un sustituyente	A-CR ² R ^{2a} C(O)-NR ² -Y
21	A-CR ² R ^{2ac} (O)Cl	un NH secundario como parte de un anillo o cadena	A-CR ² R ^{2a} C(O)-Y

ES 2 331 860 T3

La química de la Tabla A puede realizarse en disolventes apróticos tales como un clorocarbono, piridina, benceno o tolueno, a temperaturas que varían entre -20°C y el punto de reflujo del disolvente y con o sin una base de trialkilamina.

TABLA B

Preparación de enlaces de cetona entre A y B

Reacc. N°	Si A contiene:	entonces el sustituyente reactivo de Y es:	para dar el siguiente producto A-X-Y:
1	A-C(O)Cl	BrMg-Y	A-C(O)-Y
2	A-CR ² R ^{2a} C(O)Cl	BrMg-Y	A-CR ² R ^{2a} ₂ C(O)-Y
3	A-C(O)Cl	BrMgCR ² R ^{2a} -Y	A-C(O)CR ² R ^{2a} -Y

La química de acoplamiento de la Tabla B puede realizarse por una diversidad de procedimientos. El reactivo de Grignard que se necesita para Y se prepara a partir de un análogo de halógeno de Y en éter, dimetoxietano o tetrahydrofurano seco de 0°C al punto de reflujo del disolvente. Este reactivo de Grignard puede hacerse reaccionar directamente en condiciones muy controladas, es decir a baja temperatura (-20°C o inferior) y con un gran exceso de cloruro de ácido con un complejo de bromuro de cobre-sulfuro de dimetilo catalítico o estequiométrico en sulfuro de dimetilo como un disolvente o con una variante del mismo. Otros procedimientos disponibles incluyen la transformación del reactivo de Grignard en el reactivo de cadmio y el acoplamiento de acuerdo con el procedimiento de Carson y Prout (Org. Syn. Col. Vol. 3 (1955) 601), un acoplamiento mediado por Fe(acac)₃ de acuerdo con Fiandanese y col. (Tetrahedron Lett., (1984) 4805) o un acoplamiento mediado por catálisis de manganeso (II) (Cahiez y Laboue, Tetrahedron Lett., 33(31), (1992) 4437).

TABLA C

Preparación de otros enlaces entre A y B

Reacc. N°	Si A contiene:	entonces el sustituyente reactivo de Y es:	para dar el siguiente producto A-X-Y:
1	A-OH	Br-Y	A-O-Y
2	A-CR ² R ^{2a} -OH	Br-Y	A-CR ² R ^{2a} O-Y

Los enlaces de éter de la Tabla C pueden prepararse haciendo reaccionar los dos componentes en un disolvente aprótico polar tal como acetona, dimetilformamida o dimetilsulfóxido en presencia de una base tal como carbonato potásico, hidruro sódico o *t*-butóxido potásico a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y el punto de reflujo del disolvente usado.

TABLA E

Procedimientos de Preparación del Grupo E

Reacc.	Q	D será	entonces una transformación que puede usarse es:
1	-CN	- C(=NH)NH ₂	$\text{E}-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{ii) NH}_3\text{OAc, MeOH}]{\text{i) HCl MeOH}} \text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{NH}_2 \\ \text{=NH} \end{array}$
2	-CN	-CH ₂ NH ₂	$\text{E}-\text{C}\equiv\text{N} \xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}]{\text{LiAlH}_4} \text{E}-\text{CH}_2\text{NH}_2$
3	- CO ₂ H	-CH ₂ NH ₂	$\text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{ii) MsCl, Et}_3\text{N, CH}_2\text{Cl}_2]{\text{i) iBuOC(O)Cl, NMM, THF, después NaBH}_4, \text{H}_2\text{O/THF}} \text{E}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ <p style="text-align: center;">iii) NaN₃, DMF iv) SnCl₂, MeOH</p>
4	- CO ₂ H	-NH ₂	$\text{E}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{ii) tBuOH, a reflujo, iii) HCl, Et}_2\text{O}]{\text{i) iBuOC(O)Cl, NMM, THF, después NaN}_3 \text{ y calor}} \text{E}-\text{NH}_2$

En la Tabla E se muestran varios procedimientos para transformar un grupo funcional Q en un grupo D de Fórmula 1. Aunque no se indican todos los grupos funcionales posibles para Q y D y los procedimientos sintéticos sugeridos no son completos, la Tabla E pretende ilustrar estrategias y transformaciones disponibles para un especialista en la técnica de la síntesis orgánica para preparar compuestos de Fórmula 1. En la reacción 1 de la Tabla E, se muestra la transformación de un nitrilo en una amidina por la metodología de Pinner; en la reacción 2, se ilustra la reducción directa de un nitrilo por un agente reductor de hidruro en una metilén amina. En la reacción 3, se muestra la utilidad de un ácido carboxílico, que puede obtenerse fácilmente a partir de su éster o un nitrilo si es necesario, en la preparación de una metilén amina. Esta ruta sintética es excepcionalmente flexible debido a los diversos intermedios estables preparados *in route* para dar el producto final. Como se indica, la formación de un análogo activado, tal como el anhídrido mezclado, permite la reducción moderada del ácido para dar un alcohol de metileno, y éste puede transformarse a su vez en un grupo saliente por sulfonilación o halogenación o protegerse con un grupo protector adecuado para transformarse más tarde en la síntesis según demanda la química. Una vez que el alcohol de metileno está activado, el desplazamiento mediante un nucleófilo de nitrógeno eficaz, tal como un anión de azida, puede proporcionar de nuevo otro análogo adecuadamente estable, -la metilén azida- que puede usarse como una forma protegida de la metilén amina o transformarse directamente en el grupo de metilén amina por reducción. La reacción 4 aborda el problema de añadir la funcionalidad amina directamente a través de un enlace al grupo E de Fórmula 1. Una vez más, el ácido carboxílico proporciona una *entrada* un conveniente en esta selección para el grupo D. Aquí se ilustra la bien conocida transposición de Curtius; puede usarse un análogo de ácido activado para formar una azida de acilo que tras la descomposición térmica se transpone para dar el isocianato correspondiente. Después, el intermedio de isocianato puede capturarse como un carbamato estable mediante la adición de un alcohol adecuado y calentamiento adicional. Este carbamato puede usarse como un grupo protector estable para la amina o unirse directamente al D deseado. Como alternativa, esto puede ser conveniente para inactivar el intermedio de isocianato con agua, dando la amina directamente.

Serán evidentes otras características de la invención en el transcurso de las siguientes descripciones y realizaciones ilustrativas que se dan como ilustración de la invención y no pretenden ser limitantes de la misma.

ES 2 331 860 T3

Ejemplos

4-Amino-3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifenilo, clorhidrato, del intermedio de fluoro-metilsulfona

5 Parte A

Preparación de 4-bromo-N-t-butoxicarbonil-2-fluoroanilina

Se añadió hidruro sódico (1,16 g, al 60%, 29 mmol) a una solución a 0°C de 4-bromo-2-fluoro anilina (5,01 g, 26 mmol) en DMF seca (75 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (6,33 g, 29 mmol) y la reacción se calentó a 65°C durante 17 h. La reacción se interrumpió gota a gota con H₂O y después se extrajo 4 veces con H₂O. Primero, se combinaron dos extractos acuosos y se extrajeron dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se recogió en una mezcla de CH₂Cl₂, CHCl₃ y EtOAc y se filtró para retirar una impureza de color púrpura, después se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ al 30%/hexanos), produciendo un sólido de color naranja (4,76 g, al 62%). ¹H RMN (DMSO) δ: 9,07 (s a, 1H), 7,57 (td, 1H, J = 8,7, J' = 2,2), 7,49 (dd, 1H, J = 10,2, J' = 2,2), 7,30 (dt, 1H, J = 8,8, J' = 1,1), 1,42 (s, 9H) ppm.

20 Parte B

Preparación de 4-(t-butoxicarbonilamino)-3-fluoro-2'-metiltio-[1,1']-bifenilo

Un matraz que contenía una mezcla de 4-bromo-N-t-butoxicarbonil-2-fluoroanilina (6,44 g, 22 mmol), ácido 2-(metiltio)fenilbórico (6,00 g, 36 mmol), carbonato sódico ac. (2,0 M, 36 ml, 72 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (360 mg, 1,1 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en benceno de (180 ml) se evacuó dos veces a alto vacío durante un corto periodo de tiempo, se cargó con argón y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%/hexanos), produciendo el producto deseado (6,50 g, al 88%). ¹H RMN (CHCl₃) δ: 8,14 (t a, 1H, J = 8,1), 7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 6,75 (s a, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,54 (s, 9H) ppm.

35 Parte C

Preparación de 4-(t-butoxicarbonilamino)-3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifenilo

Se disolvió 4-(t-butoxicarbonilamino)-3-fluoro-2'-metiltio-[1,1']-bifenilo (6,50 g, 19,5 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió m-CPBA (14,8 g, al 57-86%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se extrajo con sulfito sódico sat. y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30%/hexanos), produciendo el producto deseado (6,92 g, al 97%). ¹H RMN (CHCl₃) δ: 8,22 (dd, 2H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,64 (td, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 7,56 (td, 1H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,35 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 7,30 (dd, J = 11,7, J' = 2,2), 7,17 (d, 1H, J = 8,8), 6,82 (s a, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,55 (s, 9H) ppm.

45 Parte D

Preparación de 4-amino-3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifenilo, clorhidrato de

Se disolvió 4-(t-butoxicarbonilamino)-3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifenilo (1,04 g, 2,8 mmol) en HCl/dioxano (4,0 M, 10 ml) y se agitó durante 19 h. Se trituró un sólido con Et₂O y se filtró, produciendo un sólido de color blanco (813 mg, al 95%). ¹H RMN (DMSO) δ: 8,03 (dd, 1H, J = 8,0, J' = 1,4), 7,69 (td, 1H, J = 7,7, J' = 1,1), 7,59 (t, 1H, J = 7,4), 7,36 (d, 1H, J = 7,3), 7,12 (d, 1H, J = 12,4), 6,94 (m, 2H), 2,78 (s, 3H) ppm.

Ejemplo 9

55

1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-imidazol

60 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)imidazol

Se calentó 3-fluorobenzonitrilo (4,84 g, 40 mmol) con imidazol (2,72 g, 40 mmol) en presencia de K₂CO₃ en DMF a 100°C durante 8 horas, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H); EMBR: 170 (M+H)⁺.

ES 2 331 860 T3

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)imidazol-2-il carboxilato de metilo

- 5 Se trató lentamente 1-(3-cianofenil)imidazol (1,52 g, 9 mmol) con n-BuLi (1,6 M, 6,3 ml) en THF (60 ml) a 78°C durante 40 minutos y después se inactivó lentamente con formiato de clorometilo (942 mg, 10 mmol) a esta temperatura. La mezcla resultante se agitó a -78°C, se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se vertió en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la retirada del acetato de etilo, el residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo y cloruro de metileno (1:1), produciendo el compuesto del título (1,33 g, al 65%) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,80-7,77 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H); EMBR: 228 (M+H)⁺.

Parte C

- 15 Preparación de 1-(3-cianofenil)-2-[(2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-imidazol

- A una solución agitada de 4-[(*o*-SO₂tBu)-fenil]anilina (304 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió lentamente trimetilaluminio (2 M en hexano, 1 ml) a 0°C y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió una solución de 1-(3-cianofenil)imidazol-2-il carboxilato de metilo en CH₂Cl₂ (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la retirada del acetato de etilo, se purificó un residuo por cromatografía en columna con acetato de etilo y cloruro de metileno (1:1), produciendo el compuesto del título (260 mg, al 52%) en forma de un sólido de color blanco.
- 20 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,41 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74-7,57 (m, 6H), 7,55 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 0,99 (s, 9H); EMBR: 500,1 (M+H)⁺.
- 25

Parte D

- 30 Preparación de 1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-imidazol

- Se sometió 1-(3-cianofenil)-2-[(2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-imidazol a la reacción de Pinner, formando el compuesto del título (120 mg, al 50%): ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,08 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H); EMEN: 461 (M+H)⁺.
- 35

Ejemplo 10

- 40 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol, ácido trifluoroacético

Parte A

- 45 Preparación de 1-(3-bromofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxilato de etilo y 1-(3-bromofenil)-5-metil-pirazol-3-il carboxilato de etilo

- Se añadió en porciones clorhidrato de 2-bromofenilhidrazina (6,5 g, 0,029 mol) a una solución etanólica de 3-metoxi-tricloroacetilcrotonato (Fischer *et. al.* Synthesis 1991, 83). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h, se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl (1 N, 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó (sulfato de magnesio). La evaporación produjo un aceite que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 6:1), produciendo 1-(3-bromofenil)-5-metil-pirazol-3-il carboxilato de etilo (3,73 g) y 1-(3-bromofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxilato de etilo (3,65 g) en forma de compuestos puros. El carboxilato de pirazol obtenido de esta manera se usó directamente en la Parte B.
- 50
- 55

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxilato de etilo

- 60 Se disolvió 1-(3-bromofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxilato de etilo (2,3 g) en N-metil-pirrolidinona (4 ml) y a esta solución se le añadió CuCN (1 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secaron (sulfato de magnesio). Después, la cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:1) produjo el compuesto del título (0,59 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,76 (t, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,3 (c, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,31 (t, 3H) ppm; IR (puro), 2230, 1728, 1586, 1540, 1494, 1438, 1298, 1242, 1106, 1046, 760, 682 cm⁻¹. Espectro de masas por Ionización Química m/z (intensidad rel.) 256 (M+H, 100).
- 65

ES 2 331 860 T3

Parte C

Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxílico

5 Se disolvió 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxilato de etilo (0,55 g) en THF (20 ml) y a éste se le añadió LiOH (0,5 M, 5,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se interrumpió con agua (50 ml). Los productos orgánicos sin reaccionar se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase acuosa se acidificó, se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó, produciendo el ácido puro. ¹H RMN (DMSO d₆) δ: 8,02 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,27 (s, 3H) ppm; IR (PEC) 2930, 2232, 1724, 1710, 1540, 1496, 1458, 1276, 1230, 1186, 1146, 1112, 900, 768, 754, 690 cm⁻¹; Espectro de masas por ionización química m/z (intensidad rel.) 228 (M+H, 100).

Parte D

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol

15 A una solución en diclorometano (20 ml) de ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxílico (0,2 g) se le añadió cloruro de oxalilo (0,11 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después a esta solución se le añadieron 2-terc-butilsulfonamida-1-bifenilo anilina (0,27 g) y trietilamina (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se inactivó con agua (50 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml), se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato de magnesio). La evaporación produjo un aceite que se cromatografió en columna sobre gel de sílice (diclorometano:MeOH, 9:1), produciendo el compuesto del título (0,45 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,16 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 3H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (md, 3H), 7,30 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,03 (s, 9H) ppm; IR (PEC), 3320, 2976, 2232, 1682, 1592, 1540, 1522, 1488, 1464, 1438, 1368, 1320, 1242, 1152, 1128, 758, 682, 608 cm⁻¹; Espectro de masas por ionización química m/z (intensidad rel.) 458 (M=H, 100).

Parte E

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol, ácido trifluoroacético

30 Se disolvió 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol (0,39 g) en una solución de HCl saturada de MeOH anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después el MeOH se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH (20 ml) y se añadió carbonato de amonio en exceso. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El MeOH se evaporó y el residuo se purificó por HPLC, produciendo el compuesto deseado en forma de su sal TFA (0,15 g). ¹H RMN (DMSO d₆) δ: 10,66 (s, 1H), 9,44 (s, 1, 5H), 9,09 (s, 1, 5H), 8,03 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm; IR (PEC) 3288, 1704, 1660, 1592, 1526, 1484, 1438, 1322, 1206, 1160, 762, 724 cm⁻¹; Espectro de masas de alta resolución calc. para C₂₄H₂₂N₆O₃S 475,155236, encontrado 475,153767.

Ejemplo 11

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)carbonilamino]-pirazol, ácido trifluoroacético

Parte A

Preparación de 5-amino-1-(3'-cianofenil)-3-metilpirazol

50 Se combinaron 3-aminocrotonitrilo (1 g, 12,2 mmol) y clorhidrato de 3-cianofenilo hidrazina (2 g, 11,8 mmol) y se calentaron a reflujo en 1:1 de etanol/ácido acético (20 ml) durante 4 h. La reacción se concentró y el residuo se basificó con NaOH diluido y se extrajo con acetato de etilo. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (4:1) como eluyente, produciendo 1,2 g de una amina todavía impura. Esta amina se disolvió en HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se basificó con NaOH, se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄), produciendo 0,66 g (28%) de amina; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,97 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,57 (s+d, 2H), 5,51 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); EM (H₂O/GC) m/z 199 (M+H⁺).

Parte B

Preparación de 1-(3'-cianofenil)-3-metil-5-((4'-bromofenil)carbonilamino)pirazol

60 Al producto de la parte A (0,66 g, 3,3 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a 0°C se le añadió trimetilaluminio 2 M (8,3 ml, 16,7 mmol) en heptano. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió 4-bromobenzoato de metilo (0,72 g, 3,3 mmol). La reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con HCl 1 N, se extrajo con cloruro de metileno y se secó (Na₂SO₄). La recristalización en cloruro de metileno/hexanos produjo 0,48 g (45%) del compuesto del título; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,63 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,36 (s, 3H); EM (IEN) m/z 381,1-383,1 (M+H⁺).

ES 2 331 860 T3

Parte C

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)carbonilamino]-pirazol, ácido trifluoroacético

5 Una mezcla de la amida de la parte B anterior (0,4 g, 1 mmol), ácido 2-(*t*-butilsulfonamida)-fenilbórico (0,38 g, 1,5 mmol), Na₂CO₃ 2 M (1,3 ml), tolueno (10 ml) y etanol (10 ml) se desgasificó con nitrógeno y después se añadió tetraquitrifenil-fosfina de paladio (10 mg). La reacción se calentó a reflujo durante una noche, después se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄). El
10 producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (2:1) como eluyente, produciendo 0,46 g (86%) de una espuma; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,94 (m, 5H), 7,63 (m, 7H), 7,32 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 0,99 (s, 9H); EM m/z 514,3 (M+H⁺).

Parte D

15 *Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)carbonilamino]-pirazol, ácido trifluoroacético*

Después, el producto de la parte D se sometió a la secuencia de amidina de Pinner convencional, obteniendo la
20 benzamidina deseada después de la HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, que contenía TFA al 0,05%) en forma de cristales incoloros (rendimiento del 44%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,57 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,14 (s, 1,5H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,94 (d, J = 6,96 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); EM (IEN) m/z 475,2 (M+H⁺); Análisis calculado para C₂₄H₂₂N₆O₃S₁ (TFA)1,4 (H₂O)1: C 49,36; H 3,93; N 12,89; encontrado C 49,69; H 3,71; N 12,77.

25

Ejemplo 12

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonilpirazol

30

Parte A

Preparación de 2-(5'-CF₃-tetrazolil)bifenilnilina

35 A una solución fría (0°C) en CCl₄ (3 ml) de 2'-trifluoroacetanilida-1-nitro-bifenilo (0,15 g, 0,48 mmol) se le añadió trifenilfosfina (0,24 g, 0,97 mmol) y la reacción se agitó en frío durante 0,15 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y después se calentó suavemente a reflujo durante una noche. La evaporación del disolvente produjo un residuo que se trató con hexano (20 ml), se filtró y se evaporó, produciendo la cloroimina en bruto que se disolvió en
40 acetonitrilo (10 ml). A esta solución se le añadió azida sódica (0,038 g, 0,58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La evaporación del disolvente seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (4:1 de hexano/acetato de etilo) produjo el precursor nitro-bifeniltetrazol deseado (0,12 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,2 (d, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,3 (d, 2H) ppm; Espectro de masas por IQ con amoníaco m/z (intensidad rel.) 353,0 (M+NH₄⁺ 100).

45

Después, el compuesto nitro bifenilo anterior se hidrogenó en etanol (20 ml) sobre Pd al 10%/C durante 6 h, produciendo después de la filtración el compuesto del título (0,11 g). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,70 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,8 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 3,75 (d a, 2H) ppm; Análisis de espectro de masas por IQ con amoníaco m/z (intensidad rel.) 323 (M+NH₄⁺ 100).

50

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonilpirazol

55 Después, la 2-(5'-CF₃-tetrazolil)-[1,1']-bifenilnilina se acopló al ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-carboxílico (0,09 g, 0,39 mmol) a partir de la metodología del cloruro de ácido que se ha descrito anteriormente, produciendo el compuesto del título (0,12 g) en forma de un sólido incoloro después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol, 9,6:0,4); ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,82 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,61 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,50 (d, 1H), 2,40 (s, 3H) ppm; Análisis de espectro de masas por IQ con amoníaco m/z
60 (intensidad rel.) 532,0 (M+NH₄⁺, 100).

Parte C

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonilpirazol

65

Después, el producto de la parte B se sometió a la secuencia de reacción de amidina de Pinner que se ha descrito anteriormente, produciendo el compuesto del título en forma de cristales incoloros después de la HPLC prep. (acetonitrilo:agua que contiene TFA al 0,05%); ¹H RMN (DMSO d₆) δ: 10,61 (s, 1H), 9,42 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,94 (s,

ES 2 331 860 T3

1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,75 (m, 4H), 7,62 (d, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 2,32 (s, 3H) ppm; análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 532,4 (M+H, 100); Espectro de masas de alta resolución calc. para CHNFO 532,182116, encontrado 532,18271.

5 Ejemplo 13

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-4-cloro-3-metil-pirazol, ácido trifluoroacético

10 Parte A

Preparación de 4-cloro-1-(3'-cianofenil)-3-metil-5-((2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)pirazol

15 La cloración de 1-(3'-cianofenil)-3-metilpirazol-5-carboxilato de metilo (255 mg, 1 mmol) con NCS (139 mg, 1,05 mmol) en acetonitrilo a temperatura de reflujo (10 ml) durante 3 horas dio el carboxilato de 4-cloropirazol deseado con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,72-7,70 (m, 2H), 7,65-7,54 (m, 2H), 4,31 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,0, 3H); EMBR: 290 (M+H). Se añadió el éster en diclorometano (5 ml) a una solución pretratada con diclorometano (20 ml) de 2'-t-butilsulfonamida-bifenilaminilina y trimetilaluminio (2 M en hexano, 1 ml) a 0°C, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con CH₂Cl₂ (200 ml) y se filtró a través de Celite. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de la retirada el CH₂Cl₂, un residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo y cloruro de metileno (1:1), produciendo el compuesto del título 20 (330 mg, al 60,3%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,38 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,7, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,03 (s, 9H); EMBR: 548 (M+H).

30 Parte B

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-4-cloro-3-metil-pirazol, ácido trifluoroacético

35 Después, el producto de la parte A se sometió a la secuencia de amidina de Pinner convencional, produciendo, después de la preparación HPLC y la purificación con CH₃CN-H₂O-TFA, el compuesto del título (350 mg). ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,09 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,9 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H); EMEN: 509,1 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 14

1-(3-amidinofenil)-5-((2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol

45 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-metil-3-trifluorometilpirazol

50 Se combinó 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanodiona (1,35 ml, 11,2 mmol) con clorhidrato de 3-bromofenilhidrazina (3 g, 13,4 mmol) en ácido acético glacial (20 ml) y 2-metoxietanol (10 ml) y se calentó a reflujo durante 2 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó sucesivamente con HCl diluido, NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (MgSO₄). El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (8:1) como eluyente. El producto era una mezcla 55 88/12 de los dos isómeros con el isómero 5-metilpirazol deseado predominante. Esta mezcla se combinó con 1-metil pirrolidina (7 ml) y cianuro de cobre (1,3 g, 14,5 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice produjo el isómero 5-metilpirazol deseado (0,66 g, al 24%); ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,67 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,42 (s, 3H); EM (NH₃) m/z 60 252,1 (M+H⁺), 269,2 (M+NH₄⁺).

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-hidroximetil-3-trifluorometilpirazol

65 Al compuesto obtenido en la parte A (0,65 g, 2,59 mmol), se le añadieron n-bromosuccinimida (0,48 g, 2,7 mmol) y peróxido de benzoilo (20 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en tetracloruro de carbono (20 ml) durante 6 h. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró, produciendo el bromuro en bruto. El bromuro se combinó con 1:1 de

ES 2 331 860 T3

dioxano/agua (20 ml) y carbonato cálcico (0,46 g, 4,6 mmol) y se calentó en un baño de vapor durante 6 h. La reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (1:1) como eluyente, produciendo un sólido de color amarillo (0,31 g, al 44%); ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,07 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 2,2, 8,05 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,05 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,72 (d, J = 5,85 Hz, 2H), 2,02 (t, J = 5,86 Hz, 1H); EM (NH₃) m/z 268,1 (M+H⁺), 285 (M+NH₄⁺).

Parte C

10 Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilpirazol-5-carboxílico

Al alcohol anterior (0,18 g, 0,67 mmol) se le añadieron acetonitrilo (5 ml), peryodato sódico (0,3 g, 1,4 mmol) en agua (5 ml) y un cristal de cloruro de rutenio (III) hidrato. La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró y se concentró. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄), dando 0,17 g (89,9%) de ácido. ¹H RMN (CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 7,82 (d, J = 1,47 Hz), 7,78 (dd, J = 8,0,1,47 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,3, 8,42, 1H), 7,29 (s, 1H), EM (IEN-) m/z 280,2 (M-H).

Parte D

20 Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-((2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol

Al ácido (0,35 g, 1,2 mmol) en cloruro de metileno se le añadieron cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,7 mmol) y 2 gotas de DMF. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente después se concentró al vacío. El cloruro de ácido se combinó con 2'-t-butilsulfonamida-bifenilánilina (0,38 g, 1,25 mmol), cloruro de metileno (10 ml) y N,N-dimetilaminopiridina (0,38 g, 3,1 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se lavó con HCl diluido, NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (MgSO₄). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (1:1) como eluyente, produciendo 0,41 g (58%) de una espuma de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 9,88 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 7,69, 1,47 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,64 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,30 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 1,02 (s, 9H); EM (IEN) m/z 590,14 (M+Na).

Parte E

35 Preparación de 1-(3-amidinofenil)-5-((2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol

Después, el producto de la parte D se sometió a la secuencia de amidina de Pinner convencional, obteniendo el compuesto del título después de la HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, que contiene TFA al 0,05%) en forma de cristales incoloros (rendimiento del 46%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,85 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,20 (s, 1,5H), 8,05 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,69, 1,84 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,82 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,32 (s+m, 3H); EM (IEN) m/z 529,03 (M+H⁺); Análisis calculados para C₂₄H₁₉F₃N₆O₃S₁ (TFA) 1,2 (H₂O) 1: C 46,40; H 3,27; N 12,30; encontrado C 46,11; H 3,06; N 12,05.

45 Ejemplo 15

1-(3-amidinofenil)-4-metoxi-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol

50 Parte A

Preparación de 1-(3-bromofenil)-4-metoxi-5-metil-3-trifluorometilpirazol

Se calentaron 3-bromofenilhidrazina (9,4 g, 50,5 mmol) y trifluoroacetaldehído hidrato (8,7 g, 75 mmol) a 100°C durante 1 h. La reacción se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). A la hidrazona en bruto se le añadieron aldehído pirúvico acuoso al 40% (22,6 g, 126 mmol), MgSO₄ (13 g), acetato de butilo (150 ml) y varias gotas de ácido acético y la reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en NaOH 1 N y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó con HCl, se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄). Se recogió un sólido de color naranja (11,3 g, al 70%). Al sólido se le añadieron acetona (50 ml), K₂CO₃ (7,3 g, 53 mmol) y yodometano (8,8 ml, 140 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se filtró, se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (4:1) como eluyente, produciendo 6,9 g (60%) de aceite de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,2, 6,96 Hz, 1H), 7,39 (s+m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); EM (H₂O/GC) m/z 335-337 (M+H⁺).

65

ES 2 331 860 T3

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-4-metoxi-5-metil-3-trifluorometil pirazol

5 Se combinaron 1-(3-bromofenil)-4-metoxi-5-metil-3-trifluorometil pirazol (6,9 g, 20,6 mmol) y CuCN (2,8 g, 30,9 mmol) en N-metilpirrolidinona (12 ml) y se calentaron a reflujo durante 18 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se secaron (MgSO₄). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (4:1) como eluyente, produciendo 4,2 g (72%) de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,79 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); EM (H₂O/GC) m/z 282 (M+H⁺); IR (KBr) 2232, 1588, 1320, 1170, 1120, 804 cm⁻¹; Análisis calculados para C₁₃H₁₀F₃N₃O₁: C 55,52; H 3,58; N 14,94; encontrado C 55,44; H 3,76; N 14,95.

Parte C

Preparación de 5-bromometil-1-(3-cianofenil)-4-metoxi-3-trifluorometilpirazol

15 Al producto de la parte B (2,65 g, 9,40 mmol) se le añadieron n-bromosuccinimida (1,76 g, 9,90 mmol), CCl₄ (15 ml) y peróxido de benzofilo (10 mg). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h, después se enfrió y se filtró. El bromuro en bruto se disolvió en 1:1 de dioxano/agua (20 ml) y se le añadió CaCO₃ (1,7 g, 16,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (2:1) como eluyente, produciendo 2,2 g (79%) de un sólido. Una muestra se recrystalizó en cloruro de metileno/hexanos. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,10 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 8,1,46 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 5,13 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,17 (t, J = 5,13 Hz, 1H); EM (IEN) m/z 288,2 (M+H⁺); Análisis calculados para C₁₃H₁₀F₃N₃O₂: C 52,53; H 3,39; N 14,14; encontrado C 52,35; H 3,21; N 14,13.

Parte D

Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-4-metoxi-3-trifluorometilpirazol-5-carboxílico

30 Al producto de la parte C (0,64 g, 2,2 mmol) en CH₃CN (5 ml) a 0°C se le añadió peryodato sódico (0,98 g, 4,5 mmol) en agua (5 ml) seguido de un cristal de cloruro de rutenio (III). La reacción se agitó en frío durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró y se partió entre acetato de etilo y NaOH diluido. La fase de acetato de etilo se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, produciendo el aldehído (0,42 g, al 66%). La fase básica se acidificó, se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄), produciendo el ácido carboxílico (0,16 g, al 23%). Al aldehído (0,42 g, 1,40 mmol) se le añadieron etanol (50 ml), nitrato de plata (0,48 g, 2,8 mmol) y NaOH 0,5 N (12 ml). La reacción se agitó durante 3 h, después se filtró a través de celite y se concentró. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄), produciendo el compuesto del título (0,4 g, al 91%). ¹H RMN (CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 7,80 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).

Parte E

Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-4-metoxi-5-((2'-t-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol-5-carboxílico

45 Al ácido de la parte D (0,44 g, 1,4 mmol) se le añadieron cloruro de metileno (15 ml), cloruro de oxalilo (0,17 ml, 1,9 mmol) y 2 gotas de DMF. La reacción se agitó durante 3 h y después se concentró. Al cloruro de ácido en bruto se le añadieron 2'-t-butilsulfonamida-bifenililina (0,43 g, 1,4 mmol), cloruro de metileno (15 ml) y trietilamina (0,8 ml, 5,6 mmol). La reacción se agitó durante 18 h, después se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con HCl diluido, NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (MgSO₄), produciendo 0,6 g (52%) de una espuma. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,03 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 1,03 (s, 9H); EM (IEN) m/z 598,4 (M+H⁺).

Parte F

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-4-metoxi-5-((2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol

60 El producto de la parte D se sometió a la secuencia de amidina de Pinner convencional, obteniendo la benzamidina deseada después de la HPLC preparativa (acetonitrilo/agua, que contiene TFA al 0,05%) en forma de cristales incoloros (rendimiento del 46%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,05 (s, 1H), 9,49 (s, 1,5H), 9,22 (s, 1,5H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (m, 3H), 7,65 (m+d, J = 8,05 Hz, 4H), 7,39 (m+d, J = 8,40 Hz, 5H), 3,96 (s, 3H); EM (IEN) m/z 559,4 (M+H⁺); Análisis calculados para C₂₅H₂₁F₃N₆O₄S(TFA): C 48,22; H 3,31; N 12,50; encontrado C 47,86; H 3,34; N 12,24.

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 16

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(4'-(imidazol-1-il-fenil)aminocarbonil)pirazol

5 Parte A

Preparación de 1-(4-aminofenil)imidazol

Se combinaron 1-(4-nitrofenil)imidazol (5,0 g) y 200 ml de metanol, formando una solución a temperatura ambiente. La adición de una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono convirtió la solución en una suspensión. La colocación de la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno inició la reducción. La reacción transcurrió durante una noche (15 h) a temperatura ambiente. La filtración a través de una capa de celite retiró por separación el catalizador. La concentración del filtrado a presión reducida dio el producto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,99 g). ¹H RMN (DMSO d₆) δ: 7,95 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,25 (s, 2H) ppm. EMBR (GC/EM) m/z 160 (M+H, 100).

Parte B

Preparación de N-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-imidazol-1-il)-fenil]aminocarbonil]pirazol

A 0,203 g de ácido N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol 5-carboxílico y 10 ml de diclorometano se le añadieron cloruro de oxalilo y 2 gotas de DMF. La reacción transcurrió durante una noche. La concentración de la mezcla de reacción y la colocación a alto vacío dieron el cloruro de ácido en bruto que después se acopló al producto de la parte A en condiciones convencionales, produciendo después, de técnicas de purificación convencionales, el compuesto del título (0,118 g). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,73 (s, 1H) 9,35 (s, 1H) 8,13 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,90-7,60 (complejo, 8H) 7,00 (s, 1H) 2,30 (s, 3H) ppm. EMBR (IEN) m/z 369,2 (M+H, 100). EMAR (NH₃-Cl) calc. 369,146384, encontrado 369,145884.

Parte C

Preparación de N-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-imidazol-1-il)-fenil]aminocarbonil]pirazol

La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte B en la benzamidina a través del imidato de etilo convirtió 0,113 g de benzonitrilo en 0,070 g de la sal bis-TFA de la benzamidina después de la purificación por HPLC. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,65 (s, 1H) 9,40 (s, 2H) 9,00 (s, 2H) 8,19 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,80-7,55 (complejo, 8H) 7,06 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 2,30 (s, 3H) ppm. EMBR (IEN) m/z 386,1 (M+H, 2) 193,7 (100). EMAR (FAB) calc. 386,172933, encontrado 386,173388.

40 Ejemplo 17

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoxifenil)aminocarbonil]pirazol

Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoxifenil)aminocarbonil]pirazol

El acoplamiento de 4-(2'-sulfonilmetil)fenoxi-1-aminofenilo con ácido 1-(3-ciano)fenil-3-metil-5-pirazol carboxílico mediante protocolos convencionales de cloruro de ácido que se han descrito previamente produjo el compuesto del título; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,05 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,10 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) ppm; análisis de espectro de masas de amonio m/z (intensidad rel.) 490 (M+NH₄⁺, 100).

Parte B

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoxifenil)aminocarbonil]pirazol

El sometimiento del producto obtenido en la parte A a la secuencia de reacción de amidina de Pinner produjo después de la HPLC preparativa (acetonitrilo:agua que contenía TFA al 0,05%) el compuesto del título en forma de cristales incoloros. ¹H RMN (DMSO d₆) δ: 10,64 (s, 1H), 9,43 (s, 2H), 9,08 (s, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,34 (s, 3H) ppm; análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 490 (M+H, 100); espectro de masas de alta resolución calc. para CHNSO 490,153564, encontrado 490,153759.

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 18

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]-pirazol

5 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[(4'-bromofenil)metilcarbonil]-3-metilpirazol

10 Al polvo de cinc (0,19 g, 2,9 mmol) en THF (3 ml) se le añadieron varias gotas de dibromoetano, la mezcla se calentó a reflujo durante 5 minutos y después se enfrió a 0°C. Al cinc activado se le añadió gota a gota bromuro de 4-bromobencilo (0,59 g, 2,3 mmol) en THF (6 ml) durante 5 minutos. La reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después ésta se canuló en una solución de LiCl (0,2 g, 4,7 mmol) en THF (5 ml) y CuCN (0,21 g, 2,3 mmol) a -78°C. La mezcla se calentó a -10°C durante 5 minutos, después se enfrió a -78°C y se le añadió el cloruro de ácido de 1-(3-cianofenil)-5-carboxi-3-metilpirazol (0,45 g, 1,98 mmol) en THF (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (Na₂SO₄). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (2:1) como eluyente, produciendo un sólido de 0,15 g (17%): ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,67 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,39 (s, 3H); EM (NH₃) m/z 380-382 (M+H)⁺, 397-399 (M+NH₄)⁺.

20

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]-3-metil-pirazol

25 Una mezcla del bromuro anterior (0,14 g, 0,37 mmol), Na₂CO₃ 2 M (1 ml), ácido 2-t-butilsulfonimido bórico (0,13 g, 0,50 mmol) y 1:1 de etanol/tolueno (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (2 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó (MgSO₄). El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (2:1) como eluyente, produciendo 0,19 g (100%) de un aceite viscoso claro: ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,18 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 0,97 (s, 9H); EM (IEN) m/z 535,19 (M+Na)⁺.

30

Parte C

35

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]-pirazol

El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 37% seguido de la secuencia de amidina de Pinner convencional que se ha indicado anteriormente. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,39 (s, 1,5H), 9,03 (s, 1,5H), 8,03 (dd, J = 7,32, 1,83 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (m, 7H), 4,34 (s, 2H), 2,34 (s, 3H); EM (IEN) m/z 474,18 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 19

45

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-1,2,3-triazol

El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales incoloros a partir de ácido N-1-(meta-cianofenil)-1,2,3-triazol-2-carboxílico (Sheehan y col. J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, 1207) siguiendo el procedimiento general que se ha descrito previamente. ¹H RMN (DMSO d₆) δ: 10,9 (s, 1H), 9,49 (s a, 1,5H), 9,20 (s a, 1,5H), 9,60 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06-7,95 (m, 3H), 7,88-7,80 (t, 1H), 7,69-7,56 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (s a, 3H) ppm; análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 463 (M+H, 100); análisis de espectro de masas de alta resolución calc. para C₂₁H₁₉N₈SO₃ 463,130084, encontrado 463,129575.

55

Ejemplo 20

1-(3-amidinofenil)-5-((2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

60 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[(4'-bromofenil)aminocarbonil]tetrazol

65 Se disolvió 4-bromoanilina en CH₂Cl₂ (25 ml). Se añadió lentamente trimetilaluminio (2 M en heptano 7,0 ml, 14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Después, se añadió una solución de 1-(3-cianofenil)-5-carboetoxitetrazol (0,77 g, 3,16 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) (preparada en la parte A del Ejemplo 24). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con HCl 1 N. Se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se

ES 2 331 860 T3

concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂), dando 0,30 g del producto deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 6,05 (c, 4H); 7,85 (t, 1H); 8,10 (t, 2H); 8,35 (s, 1H); 11,5 (s, 1H). EM (NH₃-Cl) 386 (M+NH₄)⁺.

Parte B

5

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-((2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)tetrazol

El material de la Parte A (0,30 g, 0,813 mmol) y ácido 2-trifluorometil fenilbórico (0,2 g, 1,06 mmol) se disolvieron en EtOH/tolueno (4,2 ml/10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se burbujeó N₂ durante 30 min. Después, se añadieron K₂CO₃ (0,82 ml de 2 M, 1,63 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (13 mg, 0,04 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)-paladio (O) (46 mg, 0,04 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de celite. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, éste se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂), dando 0,35 g del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,15 a 7,95 (m, 12H); 9,15 (s, 1H). EM (NH₃-Cl) 452 (M+NH₄)⁺

15

Parte C

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-5-((2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

20

El material de la parte B se disolvió en 10 ml de CHCl₃ anhidro y 10 ml de CH₃OH anhidro. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se burbujeó HCl gas en ella hasta que la solución se saturó. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se mantuvo en la nevera durante 12 h. El disolvente se retiró y el sólido se secó al vacío. El sólido se disolvió de nuevo en 20 ml de CH₃OH anhidro y se añadió acetato de amonio (0,63 g, 10 equiv.). La mezcla se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró. El sólido se disolvió en CH₃CN/H₂O/TFA y se purificó por HPLC en fase inversa, dando 150,0 mg del producto deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,30 a 8,25 (m, 12H); 9,20 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 11,55 (s, 1H). EM (IEN) 452,2 (M+H)⁺.

30

Ejemplo de referencia 22 y Ejemplo 23

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)metilsulfóxido]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo de referencia 22)

35

y

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)metilsulfonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 23)

40

Se disolvió 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)metiltio]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético (80,0 mg, 0,13 mmol) en 10 ml de metanol. Se añadió Oxone (0,32 g, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 72 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con metanol. El filtrado se concentró, después se disolvió en CH₃CN/H₂O/TFA y se purificó por HPLC en fase inversa, dando 48 mg del sulfóxido y 23 mg de la sulfona. ¹H RMN (sulfóxido, CH₃OH-d₄) δ: 5,08 (c, 2H); 7,25-7,32 (m, 4H); 7,50-7,63 (m, 4H); 7,85 (m, 2H); 8,00-8,10 (m, 3H). EM (IEN) 500,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (sulfonilo, DMSO-d₆) δ: 5,37 (s, 2H); 7,30-7,69 (m, 7H); 7,82-8,10 (m, 5H); 8,20 (s, 1H); 9,18 (s, 2H); 9,52 (s, 2H). EM (IEN) 532,2 (M+H)⁺.

45

50 Ejemplo 24

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

55

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-carboetoxitetrazol

Se disolvió 3-aminobenzonitrilo (5,0 g, 42,3 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). Se añadió trietilamina (6,5 ml, 46,5 mmol) seguido de cloruro de oxalietilo (4,73 ml, 42,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 15 min. Se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera, la solución de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando un sólido de color castaño (6,33 g). Después, la amida (3,00 g, 13,72 mmol) se calentó a reflujo durante 20 h con una solución de trifenilfosfina (5,4 g, 20,58 mmol) en 50 ml de CCl₄. La solución se agitó a 0°C durante 15 min antes de que se añadiera la amida. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió hexano. El precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró, dando un sólido. El mismo se disolvió después en 100 ml de CH₃CN y se añadió NaN₃ (0,89 g, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 12 h. El disolvente se retiró. El sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Éste se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂), dando 2,50 g del producto deseado. ¹H RMN (acetona-d₆) δ: 1,24 (t, 3H); 4,38 (c, 2H); 7,90 (t, 1H); 8,11 (m, 2H); 8,24 (s, 1H). EM (DCI-NH₃) 261 (M+NH₄)⁺.

65

ES 2 331 860 T3

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol

5 Se disolvió 2'-t-butilaminosulfonil-4-amino-[1,1']-bifenilo (0,25 g, 0,82 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se añadió lentamente trimetilaluminio (1,64 ml de solución 2,0 M en heptano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 15 min y se añadió 1-(3-cianofenil)-5-carboetoxitetrazol (0,20 g, 0,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 18 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con HCl acuoso 0,1 N. Se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera. Después, la solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cromatógrafió sobre gel de sílice (EtOAc al 5%/CH₂Cl₂), dando 0,22 g del producto deseado. EM (IEN) 502,3 (M+H)⁺.

Parte C

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

15 El material de la Parte B se disolvió en 20 ml de CHCl₃ anhidro y 5 ml de CH₃OH anhidro. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se burbujeó gas HCl hasta que la solución se saturó. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró y el sólido se secó al vacío. El sólido se disolvió de nuevo en 10 ml de CH₃OH anhidro y se añadió acetato de amonio (0,34 g, 10 equiv.). La mezcla se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se retiró. El sólido se disolvió en CH₃CN/H₂O/TFA y se purificó por HPLC en fase inversa, dando 80,0 mg del producto deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,28 (m, 3H); 7,37 (d, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,78 (d, 2H); 7,89 (t, 1H); 8,02 (t, 2H); 8,15 (d, 1H); 8,20 (s, 1H), 9,14 (s, 2H); 9,50 (s, 2H); 11,52 (s, 1H). EM (IEN) 463,3 (M+H)⁺.

25 Los ejemplos 25-48, mostrados en la Tabla 1 a continuación, se prepararon usando los procedimientos que se han descrito anteriormente.

30 Ejemplo 49

3-Metil-1-(3-amidinofenil)-5-(4'-(4''-clorofenil)tiazol-2'-il)aminocarbonilpirazol

35 Parte A

Preparación de 3-metil-1-(3-cianofenil)-5-(4'-(4''-clorofenil)tiazol-2'-ilaminocarbonil)pirazol

40 El ácido 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-carboxílico (70 mg, 0,31 mmol) se hizo reaccionar con 2-amino-4-(4'-clorofenil)tiazol (168 mg, 0,8 mmol) en presencia de DMAP (191 mg, 1,5 mmol) y reactivo BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, 442 mg, 1 mmol) en DMF (5 ml) a 60°C durante 16 h, dando el compuesto del título (100 mg, al 77%).

Parte B

Preparación de 3-metil-1-(3-amidinofenil)-5-(4'-(4''-clorofenil)tiazol-2'-ilaminocarbonil)pirazol

45 Se usó una reacción de Pinner en procedimientos convencionales, formando el compuesto del título (39 mg, al 17%): ¹H RMN (CD₃OD) δ: 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 2,38 (s, 3H); EMAR: 437,0951 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 50

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfuro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol

55 Parte A

Preparación de 2'-trifluorometiltio-1-aminobifenilo

60 La metodología del acoplamiento cruzado de Suzuki catalizado con paladio del ácido 4-aminotrifluorometilacetilfenilbórico con 2-bromo-1-trifluorometiltio-benceno produjo 2'-trifluorometiltio-1-aminotrifluorometilacetil-bifenilo con un rendimiento del 72%; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,53 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,48-7,60 (m, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H) ppm; ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ: -42,5 (s, 3F) y -76,2 (s, 3F); Espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (int. rel.) 383 (M+NH₄⁺ 100) 366 (M+H, 100). Después, la saponificación (NaOH 1 N en metanol) produjo el compuesto del título con un rendimiento del 80%; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,30-7,55 (m, 4H), 7,09 (d, J = 4 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,69-3,80 (s a, 2H) ppm; espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (int. rel.) 256 (M+H, 100); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ: -42,5 ppm.

ES 2 331 860 T3

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfuro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol

5 Después, el acoplamiento del producto obtenido en la parte A con el cloruro de ácido de pirazol como se ha ilustrado en el Ejemplo 10 produjo el análogo acoplado deseado con un rendimiento del 75%; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,13 (s a, 1H), 7,70 (dd, J = 1,8 & 7,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 2,36 (s, 3H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (int. rel.) 501 (M+Na, 92), 479 (M+H, 100); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ: -42,4 ppm.

10

Parte C

15 Siguiendo el protocolo de la reacción de amidación de Pinner que se ha ilustrado en el Ejemplo 10 se produjo el compuesto deseado de benzamidina con un rendimiento del 50% después de la HPLC preparativa (fase inversa, CH₃CN:agua) en forma de cristales incoloros; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,7 (s, 1H), 9,43 (s a, 1,5H), 9,07 (s a, 1,5H), 7,98 (s, 1H), 7,89-7,65 (m, 8H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 2,37 (s, 1H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (int. rel.) 496 (M+H, 100); EMAR calc. para C₂₅H₂₁N₃F₃SO 496,141892, encontrado 496,142995.

20 Ejemplos 51 y 52

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfóxido-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol (Ejemplo 51)

y

25

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol (Ejemplo 52)

30 El producto obtenido en la parte C del Ejemplo 50 se sometió a oxidación con OXONE® (10 equiv.) en 9:1 de metanol/agua, produciendo una mezcla de los productos sulfóxido y sulfonyl. La HPLC preparativa (fase inversa, CH₃CN:agua) produjo sulfóxido puro con un rendimiento del 45% (cristales incoloros después de la liofilización); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,40 (s a, 1,5H), 9,04 (s a, 2H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,68 (m, 8H), 7,50 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm; espectro de masas por IEN m/z 512. También, el producto sulfonyl se obtuvo en forma de cristales incoloros con un rendimiento del 15% (cristales incoloros después de la liofilización); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,43 (s a, 1,5H), 9,07 (s a, 2H), 8,23 (d, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,89-7,69 (m, 7H), 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,37 (s, 2H) ppm; Espectro de masas IEN m/z 528,1.

35

Ejemplo 53

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(carboximetil)fenilaminocarbonil]pirazol

40 Se acopló 4-amino-benzoato de metilo al cloruro de ácido de pirazol mediante el procedimiento que se ha ilustrado para el Ejemplo 10, obteniendo el producto de benzonitrilo acoplado con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,01 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78-7,53 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm; Espectro de masas IEN m/z (int. rel.) 361 (M+H, 100). El nitrilo se sometió después a la secuencia de reacción de amidina de Pinner como se ha ilustrado para el Ejemplo 10, obteniendo después de la separación por HPLC preparativa el producto deseado con un rendimiento del 50% (cristales incoloros); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,40 (s a, 1,5H), 9,18 (s a, 1,5H), 7,91 (m, 3H), 7,86-7,64 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,37 (s, 2H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (int. rel.) 378 (M+H, 100); EMAR calc. para C₂₀H₂₀N₅O₃ 378,156615, Encontrado 378,158283.

50

Ejemplo 54

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilaminocarbonil]pirazol

55

60 El éster metílico del benzonitrilo pirazol acoplado obtenido anteriormente se sometió a saponificación (LiOH, THF/agua) seguido de acidificación (HCl 1 N), obteniendo el correspondiente producto ácido carboxílico que después se convirtió en el derivado de dimetil amida a partir de su cloruro de ácido. Siguiendo los protocolos de reacción de amidina de Pinner que se han adoptado para el Ejemplo 10 y después se produjo el producto deseado en forma de cristales incoloros con un rendimiento del 50%; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,7 (s, 1H), 9,40 (s a, 2H), 9,04 (s a, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,68 (m, 6H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 2,95 (s a, 6H), 2,36 (s, 3H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (int. rel.) 391 (M+H, 100).

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 55

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminosulfonyl)fenilaminocarbonil]pirazol

5 El acoplamiento de 4-amino-N,N-dimetilbenceno-sulfonamida con el cloruro de ácido de pirazol obtenido para el Ejemplo 10 produjo el producto de acoplamiento benzonitrilo-pirazol deseado con un rendimiento del 90%. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,09 (s, 1H), 7,80-7,65 (m, 7H), 7,54 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,40 (s, 3H) ppm; Espectro de por IQ con amoniaco (int. rel.) 410 (M+H, 100). El sometimiento del nitrilo obtenido anteriormente al protocolo de reacción de amidina de Pinner como se ha ilustrado para el Ejemplo 10 produjo el producto deseado con un rendimiento del 70% en forma de cristales incoloros seguido de purificación por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo:agua). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,8 (s, 1H), 9,39 (s a, 1,5H), 9,17 (s a, 1,5H), 7,89 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 7,77-7,63 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 3H) ppm; Espectro de masas IEN m/z (int. rel.) 426 (M+H, 100).

15 Ejemplos 56 y 57

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-terc-butilaminosulfonylfenil]aminocarbonil]pirazol (Ejemplo 56)

y

20 *1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-aminosulfonylfenil]aminocarbonil]pirazol (Ejemplo 57)*

El acoplamiento de 4-amino-N-terc-butylbenceno-sulfonamida con el cloruro de ácido de pirazol obtenido para el Ejemplo 10 produjo el precursor de benzonitrilo acoplado deseado con un rendimiento del 80%. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,35 (s a, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,20 (s, 9H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (int. rel.) 460 (M+Na, 100), 438 (M+H, 20). El sometimiento del nitrilo obtenido anteriormente al protocolo de reacción de amidina de Pinner como se ha ilustrado para el Ejemplo 10 produjo el producto deseado con un rendimiento del 5% en forma de cristales incoloros seguido de purificación por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo:agua). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,8 (s, 1H), 9,41 (s a, 1,5H), 9,20 (s a, 1,5H), 30 7,97 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 9H), 7,47 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (int. rel.) 455 (M+H, 100). La sulfonamida desterbutilada se obtuvo con un rendimiento del 30% (cristales incoloros); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,85 (s, 1H), 9,40 (s a, 4), 7,95 (s, 1H), 7,89-7,66 (m, 7H), 7,07 (s, 1H), 2,34 (s, 3H) ppm; espectro de masas por IEN 381,3.

35 Ejemplo 58

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-trifluorometilfenil]-aminocarbonil]pirazol

40 El acoplamiento de 4-amino-1-trifluorometilbenceno con el cloruro de ácido obtenido en el Ejemplo 10 produjo el precursor de benzonitrilo deseado con un rendimiento del 80%. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75-7,50 (m, 7H), 6,73 (s, 1H), 2,39 (s, 3H) ppm; Espectro de por IQ con amoniaco 388 (M+NH₄, 34), 371 (M+H, 100). El sometimiento del nitrilo obtenido anteriormente al protocolo de reacción de amidina de Pinner como se ha ilustrado para el Ejemplo 10 produjo el producto deseado con un rendimiento del 60% en forma de cristales incoloros seguido de purificación por HPLC preparativa (fase inversa, acetonitrilo:agua). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,40 (s a, 1,5H), 9,20 (s a, 1,5H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,75 (dd, J = 7,6 & 8,4 Hz), 7,68-7,53 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 2,29 (s, 2H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (int. rel.) 388,1 (M+H, 100); EMAR calc. para C₁₉H₁₇N₅F₃O 388,138520, Encontrado 388,139013.

50 Ejemplo 60

1-(3-amidino)fenil-5-[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)-N-metilaminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

55 Parte A

Síntesis de 1-(3-cianofenil)-5-[2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)-N-metilaminocarbonil]-3-metilpirazol

60 El acoplamiento convencional del ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxílico y 2-terc-butilsulfonamida-1-bifenil-N-metil anilina produjo una espuma de color amarillo (67%), ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,16 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,63 (m, 6H), 7,33 (m, 3H), 6,83 (m a, 2H), 6,23 (s, 1H), 3,43 (s y m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,02 (s, 9H); EM (IEN) m/z 528,4 (M+H)⁺, 550,4 (M+Na)⁺.

65 Parte B

El protocolo de reacción de amidina de Pinner como se ha ilustrado para el Ejemplo 10 produjo el producto deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,45 (s, 1,5H), 9,12 (s, 1,5H), 8,16 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,81 (m, 7H), 7,30 (m,

ES 2 331 860 T3

5H), 7,15 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) ppm; EMAR 489,170886 (calc.); 489,170289 (obs.); Análisis calc. para $C_{25}H_{24}N_6O_3S(TFA)$ 1,1 (H_2O) 0,3 C: 52,74, H: 4,18, N: 13,57; encontrado C: 52,67, H: 4,28, N: 13,57.

5 Ejemplo 61

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)-aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

10

Preparación de 2-terc-butilsulfonamida-4-fluoro-1-bifenilo trifluoroacetamida

El acoplamiento de Suzuki convencional entre 1-bromo-2-terc-butilsulfonamida-4-fluorobenceno (J. Indian Chem. Soc. Vol. 38, No.2, 1961,117) y ácido 4-trifluoroacetamida-1-fenilbórico produjo un sólido (57%). 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,11 (dd, J = 2,19, 6,59 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,30 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 1,27 (s, 9H) ppm; EM (DCl) m/z 436 ($M+NH_4$)⁺;

Análisis calc. para $C_{18}H_{18}F_4N_2O_3S_1$ C: 51,67, H: 4,34, N: 6,70, encontrado C: 51,66, H: 4,26, N: 6,65.

20 Parte B

Preparación de 2-terc-butilsulfonamida-4-fluoro-1-bifenilo anilina

Al compuesto de la parte A (0,93 g, 2,2 mmol) en metanol se le añadió LiOH 0,5 M (8 ml, 4 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron ($MgSO_4$), produciendo 0,7 g (98%) de sólido; p.f. = 158-160°C, 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,07 (dd, J = 2,2, 6,96 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 4,75 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 1,25 (s, 9H) ppm, EM (DCl) m/z 340 ($M+NH_4$)⁺.

30 Parte C

El acoplamiento convencional del ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxílico y 2-terc-butilsulfonamida-4-fluoro-1-bifenilanilina produjo un rendimiento del 85% de nitrilo impuro que se llevo a la siguiente etapa. EM (DCl) m/z 531 ($M+H$)⁺ 549 ($M+NH_4$)⁺.

35

Parte D

El nitrilo de la parte C se sometió a las condiciones convencionales de Pinner, dando la amidina del título, 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ : 10,7 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,01 (s, 1,5H), 7,99 (m, 3H), 7,81 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,81 (m, 5H), 7,68 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8,79 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,27 (s, 3H); EMAR 493,145814 (calc.); 493,145228 (obs.).

45 Ejemplo 62

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

50

Síntesis de 1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metil-pirazol

El acoplamiento convencional de ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxílico y 2-t-butilsulfonamida-1-piridilfenilo anilina produjo el compuesto del título (44%), 1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,59 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,23 (t, J = 8,42, 2H), 7,94 (m, 7H), 6,77 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,10 (s, 9H) ppm, EM (IEN) 515,4 ($M+H$)⁺.

Parte B

El anterior compuesto se sometió a reacción de Pinner convencional y purificación por HPLC (35%) 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ : 11,21 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,23 (s, 1,5H), 8,37 (t, J = 1,47 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,30, 1,47 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,69 Hz, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 9,52, 2,20 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 2,20, 7,69 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 2,33 (s, 3H) ppm; EMAR 476,150485 (calc.), 476,149493 (observado); Análisis calc. para $C_{23}H_{21}N_7O_3S(TFA)$ 1,9 C: 46,51, H: 3,33, N: 14,17, encontrado C: 46,60, 1-1: 3,51, N: 14,17.

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 63

1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

5 Se calentó a reflujo 1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metilpirazol (0,18 g, 0,28 mmol) en ácido trifluoroacético (6 ml) durante 15 minutos. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC, produciendo 69 mg (43%) del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,15 (s, 1H), 8,37 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,07 (m, 3H), 7,89 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 10 7,42 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 2,32 (s, 3H) ppm; EMAR 459,123936 (calc.), 459,122035 (obs.); Análisis calc. para C₂₃H₁₈N₇O₃S(TFA) 0,6: C: 55,16, H: 3,56, N: 15,95, encontrado C: 54,89, H: 3,69, N: 15,67.

Ejemplo 64

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

20 Se combinaron 2-trifluorometilbromobenceno y 4-trifluoroacetamida fenilbórico ácido en una reacción de Suzuki convencional, produciendo 2-trifluorometil-1-bifenilo trifluoroacetamida con un rendimiento del 28%, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo (6:1) como eluyente. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 6,59 Hz, 1H).

25 7,51 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,33 (m, 1H) ppm, EM (IEN) m/z 334 (M+H)⁺. Se hidrolizó 2-trifluorometil-1-bifenil trifluoroacetamida con una base como se ha descrito anteriormente, dando la anilina libre (90%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (DCI) m/z 238,1 (M+H)⁺ 255,1 (M+NH₄)⁺.

Parte B

30 *Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)-aminocarbonil]-3-metil pirazol*

35 El acoplamiento convencional de ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxílico y 2-trifluorometil-1-bifenilamina produjo una espuma de color amarillo (50%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. EM (IEN) m/z 447,3 (M+H)⁺.

Parte C

40 El nitrilo de la parte B se sometió a condiciones de Pinner convencionales, se purificó por HPLC y se liofilizó, produciendo el compuesto del título (32%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,68 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,10 (s, 1,5H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,76 (m, 5H), 7,67 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,40 Hz, d), 7,04 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm, EMAR: 464,169820 (calc.), 464,171171 (obs.); Análisis calc. para C₂₅H₂₀F₃N₅O(TFA) C: 56,16, H: 3,67, N: 12,13, encontrado C: 55,77, H: 3,79, N: 11,85.

Ejemplo 65

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen 4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol

50 A 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminocarbonil]-3-metil pirazol (0,18 g, 0,36 mmol) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (5 ml) y la reacción se agitó durante 48 h. Se añadieron hielo y agua y precipitó un sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico saturado y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando metanol al 1-10% en cloruro de metileno como eluyente produjo 88 mg (52%) del compuesto del título, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,63 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,62 (m, 5H), 7,36 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 55 7,24 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm, EMAR 476,139251 (calc.), 476,139200 (observado).

Ejemplo 66

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol

Parte A

65 Se acoplaron ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxílico y 4-bromo-2-cloroanilina mediante condiciones convencionales (67%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,27 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (t, J = 1,80 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,78, 2,2 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,41 (s, 3H) ppm.

ES 2 331 860 T3

Parte B

El compuesto de bromo de la parte A (0,4 g, 0,96 mmol), ácido 2-t-butilsulfonamida fenilbórico (0,32 g, 1,2 mmol), carbonato sódico 2 M (1 ml) y 1:1 de tolueno/etanol se combinaron y se desgasificaron con nitrógeno. Se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio (0) (1 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se filtró, se concentró, se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 1:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente produjo 0,43 g (81%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,45 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,61 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 2,20, 8,79 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,07 (s, 9H) ppm, EM (IEN) m/z 548,3 (M+H)⁺, 570,3 (M+Na)⁺.

Parte C

El nitrilo de la parte B se sometió a las condiciones convencionales de Pinner, produciendo la amidina (43%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,36 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,09 (s, 1,5H), 8,05 (dd, J = 6,96, 2,20 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, J = 6,59 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm, EMAR 509,116263 (calc.), 509,117360 (observado); Análisis calc. para C₂₄H₂₁ClN₆O₃S₁ (TFA) (H₂O) C: 48,72, H: 3,77, N: 13,11, encontrado C: 48,56, H: 3,53, N: 12,75.

Ejemplo 67

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil)-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

Se desgasificaron con nitrógeno N-(2-cloro-4-bromofenil)-1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol carboxamida (0,4 g, 0,96 mmol), ácido 2-trifluorometilfenilbórico (0,24 g, 1,2 mmol), carbonato sódico 1 M (1 ml) en 1:1 de tolueno/etanol (10 ml). Se añadió tetraquistrifenilfosfina de paladio (0) (1 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se filtró, se concentró, se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando de 1:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente produjo 0,41 g (90%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,40 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,05 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 7,60 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 2,42 (s, 3H) ppm, EM (IEN) m/z 481,2 (M+H)⁺, 503 (M+Na)⁺.

Parte B

El nitrilo de la parte A se sometió a las condiciones convencionales de Pinner, produciendo la amidina (36%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,4 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,13 (s, 1,5H), 7,96 (d, J = 1,83, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,76 (m, 3H), 7,62 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,83 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 2,35 (s, 3H) ppm, EMAR 498,130848 (calc.), 498,128257 (observado); Análisis para C₂₅H₁₉ClF₃N₅O (TFA) calc. C: 53,00, H: 3,29, N: 11,44, encontrado C: 53,33, H: 3,36, N: 11,55.

Ejemplo 68

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-n-butilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

Síntesis de 1-(3-cianofenil)-3-n-butil-pirazol-5-il carboxilato de etilo

Se combinaron 2-metoxiimino-4-oxooctanoato de etilo (W. T. Aston, y col, J. Het. Chem., 30 (1993)2, 307) (0,69 g, 3,0 mmol) y clorhidrato de 3-cianofenil hidrazina (0,66 g, 3,9 mmol) en ácido acético (15 ml) y se calentaron a reflujo durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con agua y se secó (MgSO₄). Se obtuvo una mezcla de regioisómeros (aprox. 9:1) y se separó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 4:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente, produciendo 0,56 g (63%) del isómero deseado en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,77 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,69, 1,83 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,30 (c, J = 6,96 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,32 (t, J = 6,96 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,33 Hz, 3H) ppm; EM (DCI) m/z 298 (M+H)⁺.

65

ES 2 331 860 T3

Parte B

Preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-3-n-butil-pirazol-5-il carboxílico

5 El éster de la parte A (0,96 g, 3,2 mmol) se hidrolizó con NaOH 1 N (5 ml) en THF/agua (5 ml) durante 18 h. El tratamiento ácido base produjo 0,8 g de ácido (92%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,79 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,1, 8,05 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,71 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,32 Hz, 3H) ppm; EM (DCl) m/z 270 (M+H)⁺.

10 Parte C

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-N-butilpirazol

15 El acoplamiento convencional de 1-(3-cianofenil)-3-n-butil-pirazol-5-ilcarboxilato de etilo y 2-t-butilsulfonamida-1-bifenililina produjo un sólido de color amarillo (73%), ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,17 (dd, J = 1,1, 7,69 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,06, 1H), 7,68 (s+d, J = 7,69 Hz, 3H), 7,55 (m, 5H), 7,31 (dd, J = 1,4, 7,7 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 2,77 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 1,00 (t, J = 7,69 Hz, 3H) ppm.

20 Parte D

El nitrilo de la parte A se sometió a condiciones de Pinner convencionales, produciendo la amidina del título (57%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,65 (s, 1H), 9,44 (s, 1,5H), 9,08 (s, 1,5H), 7,83 (m, 3H), 7,70 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 2,72 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,33 Hz, 3H) ppm, EMAR 517,202186 (calc.), 517,201333 (obs.); Análisis calc. para C₂₇H₂₈N₆O₃S (TFA) (H₂O) 0,8, C: 54,00, H: 4,78, N: 3,03; encontrado C: 54,23, H: 4,46, N: 12,80.

Ejemplo 69

30 *1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-N-butilpirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

35 *Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-N-butil pirazol*

El acoplamiento convencional de 1-(3-cianofenil)-3-n-butil-pirazol-5-il carboxilato de etilo y 2-trifluorometil-1-bifenililina produjo el nitrilo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,86 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,66 (m, 2H), 7,56 (m, 4H), 7,33 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 2,76 (t, J = 7,96 Hz, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,32 Hz, 3H) ppm; EM (IEN) m/z 489 (M+H)⁺.

Parte B

45 Se preparó 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-N-butil pirazol a partir del nitrilo de la parte A mediante condiciones de Pinner convencionales. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,02 (s, 1,5H), 7,96 (s, 1H), 7,84-7,70 (m, 7H), 7,63 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 2,72 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,33 Hz, 3H) ppm; EMAR 506,216771 (calc.), 506,214378 (obs.); Análisis para C₂₈H₂₆F₃N₅O (TFA) (H₂O) 0,8: C: 56,84, H: 4,55, N: 11,05, encontrado C: 56,99, H: 4,41, N: 10,99.

Ejemplo 70

55 *1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonylfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-n-butilpirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

60 *Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-terc-butilsulfonaminocarbonilfenil)piridin-2-il]-aminocarbonil]-3-n-butilpirazol*

El acoplamiento convencional de ácido 1-(3-cianofenil)-3-n-butil-pirazol-5-il carboxílico y 5-(2'-terc-butilsulfonaminocarbonilfenil)piridin-2-il-amina produjo el nitrilo (25%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,59 (1H, s), 8,37 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 1,47, 9,15 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,76 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,10 (s, 9H), 0,98 (t, J = 7,33 Hz, 3H) ppm; EM (IEN) m/z 557,29 (M+H)⁺, 579,27 (M+NH₄)⁺.

ES 2 331 860 T3

Parte B

La 1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-n-butyl pirazol, sal del ácido trifluoroacético se preparó (51%) a partir del nitrilo de la parte A mediante condiciones de Pinner convencionales. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,21 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,04 (s, 1,5H), 8,37 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,83, 7,32 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,73 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 2,70 (t, J = 7,32 Hz, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,32 Hz, 3H) ppm; EMAR 518,197435 (calc.), 518,195873 (obs.); Análisis calculado para C₂₆H₂₇N₇O₃S (TFA) 1,5: C: 50,58, H: 4,17, N: 14,24, encontrado C: 50,76, H: 4,12, N: 14,26.

10

Ejemplo 71

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-4-metoxipirazol, sal del ácido trifluoroacético

15

Parte A

1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-4-metoxi-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,97 (s, 1H), 7,80 (t, J = 1,83 Hz, 1H), 7,76 (s+m, 3H), 7,61 (d+m, J = 8,70 Hz, 4H), 7,50 (t, J = 7,32 Hz, 1H), 7,34 (d+m, J = 8,0 Hz, 3H), 4,17 (s, 3H) ppm; EM (DCI) m/z 531,2 (M+H)⁺.

20

Parte B

Se preparó 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-4-metoxipirazol, sal del ácido trifluoroacético a partir del nitrilo de la parte A mediante condiciones de Pinner convencionales. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,06 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,15 (s, 1,5H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (m, 4H), 7,75 (m, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H) ppm; EMAR 548,152120 (calc.), 548,150458 (obs.); Análisis calc. para C₂₆H₁₉F₆N₅O₂ (TFA) 1,3 (H₂O) 0,5: C: 48,75, H: 3,05, N: 9,94, encontrado C: 49,04, H: 2,70, N: 9,85.

25

30

Ejemplo 72

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

35

Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-(4-bromobenceno)aminocarbonil]pirazol

El acoplamiento convencional de ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-pirazol-5-il carboxílico y 4-bromoanilina produjo el compuesto del título con un rendimiento del 77% EM (DCI) m/z 452-454 (M+H)⁺.

40

45

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol

El acoplamiento de Suzuki convencional del compuesto de bromo de la Parte A y ácido 2-trifluorometil fenilbórico produjo el compuesto del título (80,7%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,88 (m, 5H), 7,65 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,35 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (s, 1H) ppm; EM (IEN) m/z 501,2 (M+H)⁺.

50

Parte C

Se preparó 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético a partir del nitrilo de la parte B mediante condiciones convencionales de Pinner. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,86 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,11 (s, 1,5H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,73 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,43 Hz, 2H) ppm; EMAR 518,141555 (calc.), 518,141456 (obs.); Análisis calc. para C₂₅H₁₇F₆N₅O (TFA) 1,1: C: 50,82, H: 2,84, N: 10,89, encontrado C: 50,57, H: 2,96, N: 10,75.

55

60

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 73

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

5

Parte A

1-(3-cianofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol

10 El acoplamiento convencional de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilfenilo y 2-sulfonilmetil-1-bifenilaminilina produjo el nitrilo con un rendimiento del 65%. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,81 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,66 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (d, J = 6,23 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 7,30, 1,46 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H) ppm; EM (IEN) 533,11 (M+Na)⁺.

15 Parte B

El compuesto del título se preparó a partir del nitrilo de la parte A mediante condiciones de Pinner convencionales. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,92 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,27 (s, 1,5H), 8,11 (dd, J = 7,69, 1,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,79 (m, 6H), 7,41 (s+m, 2H), 2,85 (s, 3H) ppm; EMAR 528,131721 (calc.), 528,1331 (obs.); Análisis calc. para C₂₅H₂₀F₃N₅O₃S (TFA) (H₂O) 0,6: C: 49,71, H: 3,43, N: 10,74, encontrado C: 49,48, H: 3,35, N: 10,97.

20

Ejemplo 74

25 *1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-bromo-[1,1']-bifen-6-il)aminocarbonil]-3-metil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

30 *Síntesis de 1-(3-ciano)fenil-3-metil-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-3-bromo-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol*

El compuesto del título se obtuvo mediante acoplamiento convencional de cloruro de ácido de ácido del 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol y 4-amino-2'-t-butilaminosulfonil-3-bromo-[1,1']-bifen-4-ilo (71%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,44 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,18 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,61 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 1,83, 8,43 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,08 (s, 9H) ppm; EM (IEN) 614-616 (M+Na)⁺.

35

Parte B

40 El compuesto del título se preparó a partir del nitrilo de la parte A mediante condiciones de Pinner convencionales. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,35 (s, 1H), 9,43 (s, 1,5H), 9,08 (s, 1,5H), 8,05 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,69, 1H), 7,70 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,05 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,35 (s, 3H); EMAR 553,065747 (calc.), 553,066135 (obs.); Análisis calc. para C₂₄H₂₁BrN₆O₃S (TFA) (H₂O) 0,5: C: 46,16, H: 3,43, N: 12,42, encontrado C: 46,06, H: 3,15, N: 12,14.

45

Ejemplo 75

50 *1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-bromo-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metil pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

A 1-(3-ciano)fenil-3-trifluorometil-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-3-bromo-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol (Parte A Ejemplo 74) (82 mg, 0,14 mmol), enfriado a 0°C se le añadió ácido sulfúrico conc. (5 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió agua y la reacción se extrajo con cloruro de metileno. La purificación por HPLC produjo 35 mg (46%) de la amida del título, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,34 (s, 3H) ppm; EMAR 554,049762 (calc.), 554,051045 (obs.).

60

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 76

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il]metilcarbonilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

5 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-(4-bromofenil)acetil-3-metilpirazol

10 A polvo de cinc (0,56 g, 8,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron 5 gotas de 1,2-dibromoetano. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 minutos, después se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota bromuro de 4-bromobencilo (1,85 g, 7,4 mmol) en THF (15 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 2 h, después se canuló en una suspensión de LiCl (0,6 g, 1,4 mmol), CuCN (0,62 g, 7,0 mmol) y THF (20 ml). Después de calentar a -20°C durante 5 minutos, la reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se le añadió cloruro de ácido 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-il carboxílico recién preparado (1,4 g, 5,7 mmol) en THF (15 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 15 durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando 2:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente produjo 0,62 g (28%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,67 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) ppm; EM (NH₃-Cl) 380-382 (M+H)⁺, 397-399 (M+NH₄)⁺.

20

Parte B

Al producto de la parte A (0,6 g, 1,6 mmol) se le añadieron ácido 2-t-butilaminosulfonil fenilbórico (0,57 g, 2,2 mmol) y carbonato sódico 2 M (3 ml) en 1:1 de etanol/tolueno. La mezcla de reacción se desgasificó con una corriente 25 de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetraquistrifenilfosfina de paladio (0,3 g) y la reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando 3:1 de hexanos/acetato de etilo como eluyente produjo 0,62 g (77%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,18 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,52 (d+m, J = 8,40, Hz, 4H), 7,34 (d+m, J = 8,05 Hz, 3H), 6,95 (s, 1H), 4,21 (s, 30 2H), 3,48 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 0,97 (s, 9H) ppm; EM (IEN) 513,2 (M+H)⁺, 535,2 (M+Na)⁺.

Parte C

Después, la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional produjo el compuesto del título en forma 35 de cristales incoloros. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,39 (s, 1,5H), 9,03 (s, 1,5H), 8,03 (dd, J = 7,32, 1,83 Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (m, 7H), 4,34 (s, 2H), 2,34 (s, 3H) ppm; EMAR 474,159987 (calc.), 474,161536 (obs.); Análisis calc. para C₂₅H₂₃N₅O₃S (TFA) (H₂O) 0,5: C: 54,36, H: 4,22, N: 11,74, encontrado C: 54,39, H: 3,87, N: 11,65.

40

Ejemplo 77

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[5-[(2'-t-butilaminosulfonilfen-1-il)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

45

El 1-(3-cianofenil)-5-[[5-[(2'-t-butilaminosulfonilfen-1-il)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metilpirazol se convirtió en la amida del título mediante el procedimiento que se ha descrito previamente (Ejemplo 75); ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,15 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 8,12 (m, 4H), 7,90 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 2,20, 8,79 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 2,32 (s, 3H) ppm; EMAR 477,134500 (calc.), 477,135223 50 (obs.).

Ejemplo 78

55 *1-(3-amidinofenil)-5-[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

60 Se obtuvo 1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]aminocarbonil]-3-trifluorometil pirazol a partir de protocolos de acoplamiento convencionales. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,13 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,22 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 1,46, 6,59 Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 1,13 (s, 9H) ppm; EM (IEN) 570,1 (M+H)⁺, 592,1 (M+Na)⁺.

65

Parte B

Después, la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional produjo el compuesto del título en forma de cristales incoloros. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,64 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,11 (s, 1,5H), 8,63 (s, 2H), 8,09 (dd, J =

ES 2 331 860 T3

7,69, 1,83 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 1,46, 8,79 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 1,03 (s, 9H) ppm; EMAR 587,180069 (calc.), 587,177999 (obs.); Análisis calculado para C₂₆H₂₅F₃N₈O₃S (TFA) 1,1: C: 47,57, H: 3,69, N: 15,74, encontrado C: 47,51, H: 3,54, N: 15,41.

5 Ejemplo 79

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

10 Se calentó a reflujo 1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]-aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, (0,275 g, 0,39 mmol) en TFA durante 1 h. La retirada del TFA y la purificación por HPLC produjeron 0,2 g (80%) del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,63 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,42 (s, 1,5H), 8,66 (s, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,45 (m, 1H) ppm; EMAR 531,117468 (calc.), 531,117523 (obs.); Análisis calc. para C₂₂H₁₇F₃N₈O₃S (TFA) 1,1 (H₂O) 0,5: C: 43,71, H: 2,90, N: 16,85, encontrado C: 43,99, H: 2,62, N: 16,54.

20 Ejemplo 80

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol

25 El 1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil)pirimidin-2-il]aminocarbonil]-3-trifluorometil pirazol (0,5 g, 0,8 mmol) se enfrió a 0°C y se le añadió H₂SO₄ conc. (5 ml). La reacción se mantuvo fría durante 24 h. Se añadió agua enfriada con hielo, el sólido precipitado se recogió, se disolvió en acetato de etilo y se secó (MgSO₄). La purificación, primero por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 1-10%/cloruro de metileno como eluyente y después por HPLC produjo 72 mg (14%) de la amida del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,59 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,72 (m, 4H), 7,64 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,43 (d, J = 7,33 Hz, 1H) ppm; EMAR 532,096112 (calc.), 532,098037 (obs.); Análisis calc. para C₂₂H₁₆F₃N₇O₄S (TFA) 0,5: C: 46,99, H: 2,83, N: 16,66, encontrado C: 46,86, H: 2,74, N: 16,35.

35 Ejemplo 81

1-(3-cianofenil)-5-[[4'-(imidazol-1-il)fenil]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

40 Se acopló ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-pirazol-5-il carboxílico (0,5 g, 1,8 mmol) con 4-imidazoil anilina (0,3 g, 1,8 mmol) mediante condiciones convencionales y se purificó por HPLC, produciendo 0,67 g (71%) de producto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,55 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,89 (s+d, J = 8,79 Hz, 3H), 7,80 (m, 4H) ppm; EMAR 423,118119 (calc.), encontrado 423116015 (obs.); Análisis calc. para C₂₁H₁₃F₃N₆O (TFA) C: 51,50, H: 2,63, N: 15,67, encontrado C: 51,52, 1-1: 2,71, N: 15,49.

45 Parte B

50 Se sometió 1-(3-cianofenil)-5-((4'-(imidazol-1-il)fenil)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol a condiciones de Pinner y purificación, produciendo la amidina del título (79%) en forma de cristales incoloros. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,02 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,42 (s, 1H), 9,22 (s, 1,5H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ppm; EMAR 440,144668 (calc.), 440,144557 (obs.).

Ejemplos 82 y 83

55 *1-(3-amidinofenil)-5-[[4'-(morfolin-1-il)fenil]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 82)*

y

60 *1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[4'-(morfolin-1-il)fenil]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 83)*

Parte A

65 Se acopló 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-pirazol-5-il carboxílico (0,34 g, 1,2 mmol) con 4-(4-morfolino)anilina (0,22 g, 1,2 mmol) mediante condiciones convencionales, produciendo 0,53 g (69%) de producto. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,63 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,89 (d, J = 9,15 Hz, 2H), 3,87 (m, 4H), 3,87 (m, 4H) ppm; EM (IEN) 442,1 (M+H)⁺.

ES 2 331 860 T3

Parte B

Síntesis de 1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminocarbonil]-3-trifluoro-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

5 El nitrilo de la parte A se sometió a condiciones de Pinner convencionales, produciendo la amidina con un rendimiento del 65% en forma de cristales incoloros. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,56 (s, 1H), 9,45 (s, 1,5H), 9,13 (s, 1,5H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,79 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,08 (m, 4H) ppm; EMAR 459,175634 (calc.), 459,173592 (obs.); Análisis calc. para C₂₂H₂₁F₃N₆O₂ (TFA) 2,7 (H₂O) 0,1: C: 42,85, H: 3,14, N: 10,94, encontrado C: 42,87, H: 2,78, N: 10,80.

Parte C

15 La amida se aisló también a partir de la reacción de Pinner de la parte B. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,54 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,07 (m, 4H) ppm; EM (IEN) 460,1 (M+H)⁺ 482 (M+Na)⁺.

Ejemplos 84 y 85

20 *1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-trifluorometil pirazol, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 84)*

y

25 *1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]amiaoarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 85)*

Parte A

30 *1-(3-cianofenil)-5-[[5-[(2'-t-butilaminosulfonil)-1-il]piridin-2-il]-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol.* ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,75 (s, 1H), 8,35 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,87 (m, 4H), 7,66 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 1,11 (s, 9H) ppm; EM (IEN) 569,1 (M+H)⁺, 591,1 (M+Na)⁺.

Parte B

35 Después, la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional produjo el compuesto del título en forma de cristales incoloros; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,46 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,21 (s, 1,5H), 8,39 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,97 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,40 (dd, J = 2,20 Hz, 7,69 Hz, 1H) ppm; EM (IEN) 530,1 (M+H)⁺. Análisis calc. para C₂₃H₁₈F₃N₇O₃S (TFA)₂: C: 42,81, H: 2,66, N: 12,44, encontrado C: 42,99, H: 2,44, N: 12,77.

Parte C

45 También, la amida se aisló a partir de la reacción de Pinner de la parte B; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,42 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,39 (dd, J = 7,69, 2,2 Hz, 1H) ppm; EMAR 531,106235 (calc.), 531,108937 (obs.).

50 Ejemplo 86

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(3-metiltetrazol-1-il)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

Síntesis de 4-tetraoilnitrobenzoceno

60 Se combinaron 4-nitrobenzonitrilo (2 g, 13,5 mmol), azida sódica (0,92 g, 14 mmol) y cloruro de tributilestaño (3,8 ml, 14 mmol) en tolueno (30 ml) y se calentaron a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se extrajo con exceso de NaOH 1 N. La fase acuosa se enfrió y se acidificó con HCl conc., el sólido precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se combinó con el sólido y se secó (MgSO₄), produciendo 1,4 g (56%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,48 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 8,79 Hz, 2H) ppm; EM (ES-) 190,0 (M-H).

65

ES 2 331 860 T3

Parte B

A 4-tetrazoil nitrobenzeno (1,16 g, 6,1 mmol) y yodometano (0,53 ml, 8,5 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadió hidruro sódico al 60% (0,29 g, 7,3 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/acetato de etilo 4:1 como eluyente produjo 0,9 g (72%) del isómero principal, 4-(3-metiltetrazol)nitrobenzeno. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,38 (d, J = 9,16 Hz, 2H), 8,35 (d, J = 9,52 Hz, 2H), 4,45 (s, 3H) ppm; EM (NH₃-Cl) 206 (M+H)⁺ 176 (M+H-NO).

10 Parte C

Se puso 4-(3-metiltetrazol)nitrobenzeno (0,67 g, 3,3 mmol) en etanol (15 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). Se añadió una cantidad catalítica de Paladio al 10% sobre carbono y la mezcla se puso en una atmósfera de globo de hidrógeno. La reacción se agitó durante 4 h, después se filtró y se concentró. La sal del ácido 4-(3-metiltetrazol) anilintrifluoroacético obtenido (EM 176 (M+H)⁺) se usó directamente en la siguiente etapa. La sal del ácido 4-(3-metiltetrazol)anilintrifluoroacético y ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilpirazol-5-il-carboxílico se acoplaron mediante condiciones convencionales, dando 1-(3-cianofenil)-5-[(4'-3-metiltetrazol-1-il)fenil]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 10,45 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,86 (s, -1H), 7,82 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,77 (dd, J = 7,69, 1,46 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,40 (s, 3H) ppm; EM (IEN) 439 (M+H)⁺ 460,9 (M+Na)⁺.

Parte D

El nitrilo de la parte C se sometió a estas condiciones de Pinner convencionales, dando la 1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-3-metiltetrazol-1-il)fenil]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,97 (s, 1H), 9,47 (s, 1,5H), 9,24 (s, 1,5H), 8,07 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,78 Hz, 2H), 7,80 (m, 2H), 4,41 (s, 3H) ppm; EMAR 456,150816 (calc.), 456,152474 (obs.); Análisis calc. para C₂₀H₁₆F₃N₉O (TFA) 1,2: C: 45,43, H: 2,93, N: 21,29, encontrado C: 45,37, 1-1: 3,18, N: 21,39.

30 Ejemplo 87

1-(3-amidinofenil)-5-(2'-naftilaminosulfonil)-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

35 Parte A

A 5-amino-1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol (0,5 g, 2,5 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se le añadieron cloruro de 2-naftilsulfonilo (0,63 g, 2,8 mmol) y trietilamina (0,46 ml, 3,3 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, pero no apareció como completada por TLC. Se añadieron unos pocos cristales de N,N-dimetilaminopiridina y la reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se enfrió, se diluyó, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (MgSO₄). La RMN y el espectro de masas en bruto de la reacción indicaron que el producto mayoritario era la bis-sulfonamida, EM (IEN) 579 (M+H)⁺, 601 (M+Na)⁺.

Parte B

La bis-sulfonamida en bruto de la parte A se sometió a las condiciones de Pinner convencionales y se purificó por HPLC, produciendo 0,3 g (50%) del compuesto mono-sulfonamida del título deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,36 (s, 1,5H), 9,07 (s, 1,5H), 8,29 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 8,79 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (m, 6H), 7,60 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,12 (s, 3H) ppm; EMAR 406,133772 (calc.), 406,133617 (obs.).

Ejemplo 88

1-(3-amidinofenil)-5-[(4-bromofenil)aminosulfonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

55 Parte A

A 5-amino-1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol (0,5 g, 2,5 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se le añadieron cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (0,7 g, 2,8 mmol) y trietilamina (0,46 ml, 3,3 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, pero no apareció como completada mediante TLC. Se añadieron unos cristales de N,N-dimetilaminopiridina y la reacción se calentó a reflujo durante 5 h. La reacción se enfrió, se diluyó, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (MgSO₄). La RMN y el espectro de masas en bruto de la reacción indicaron que el producto mayoritario era la bis-sulfonamida, EM (IEN) 634-636,6 (M+H)⁺, 655-657,2 (M+Na)⁺.

65 Parte B

La bis-sulfonamida en bruto de la parte A se sometió a las condiciones de Pinner convencionales y se purificó por HPLC, produciendo 0,22 g (44%) del compuesto monosulfonamida del título deseado, ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,40

ES 2 331 860 T3

(s, 1,5H), 9,18 (s, 1,5H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 2,17 (s, 3H) ppm; EMAR 434,028633 (calc.), 434,029892 (obs.).

5 Ejemplo 89

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

10 A 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol (0,19 g, 0,41 mmol) se le añadieron etanol (20 ml), TFA(0,5 ml) y Paladio al 10% sobre carbono (10 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 18 h. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por HPLC, produciendo 17 mg (9%) del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,66 (s, 1H), 8,22 (d a, 2H), 8,03 (dd, J = 1,47, 6,22 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,64 (m, 5H), 7,37 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,13 (d, J = 4,03 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H) ppm; EMAR 462,159987 (calc.), 462,158938 (encontrado).

Ejemplo 90

20 *1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético*

El 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol se redujo por hidrogenación para dar el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,89 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,04 (d, J = 7,33 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d+s, J = 6,96 Hz, 3H), 7,60 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,32 (s+d, J = 6,94 Hz, 3H), 4,17 (d, J = 5,49 Hz, 2H) ppm; EMAR 516,131721 (calc.), 516,130109 (obs.); Análisis calc. para C₂₄H₂₀F₃N₅O₃S (TFA) 1,2: C: 48,61, H: 3,28, N: 10,74, encontrado C: 48,35, H: 3,18, N: 10,69.

30 Ejemplo 91

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-trifluorometilfenil)pirid-2-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente. ¹H RMN (DMSO) δ: 11,21 (s, 1H); 9,39 (s, 2H); 9,11 (s, 2H); 8,31 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,93 (s, 1H); 7,86-7,63 (m, 7H); 7,45 (d, 1H); 7,16 (s, 1H); 2,29 (s, 3H) ppm; EMBR (IEN) 465,3 (M+H)⁺ EMAR para C₂₄H₂₀N₆F₃O₁ 465,165069 (calc.), 465,165566 (obs.).

40 Ejemplo 92

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-1-il)pirimid-5-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

45 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 11,39 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,08 (s, 2H); 8,65 (s, 2H); 8,08-8,05 (m, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,83 (m, 1H); 7,78-7,68 (m, 4H); 7,54 (s, 2H); 7,46-7,43 (m, 1H); 7,09 (s, 1H); 2,33 (s, 3H), ppm; EMBR (IEN) 477,2 (M+H)⁺; EMAR para C₂₂H₂₁N₈O₃S₁ 477,148419 (calc.), 477,146755 (obs.).

50

Ejemplo 93

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

55 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,68 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,13 (s, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,83-7,67 (m, 6H); 7,55 (d, 2H); 7,41 (m, 1H); 7,33-7,27 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 2,35 (s, 3H) ppm; EMBR (IEN) 414,3 (M+H)⁺; EMAR para C₂₄H₂₁N₅O₁F₁ 414,173014 (calc.); 414,172475 (obs.).

60

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 94

2-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-cloro-(2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

5

El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,43 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,10 (s, 2H); 7,95 (s, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 7,68-7,54 (m, 3H); 7,46 (m, 1H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,07 (s, 1H); 2,35 (s, 3H) ppm; EMBR (IEN) 448,2 (M+H)⁺; EMAR para C₂₄H₂₀N₅OFCI 448,134041 (calc.), 448,133737 (obs.).

10

Ejemplo 95

15 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-fluoro-(2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,47 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,09 (s, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,87-7,60 (m, 6H); 7,52 (m, 1H); 7,46 (d, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,18 (d, 1H); 7,07 (s, 1H); 2,34 (s, 3H) ppm; EMBR (IEN) 482,2 (M+H)⁺; EMAR para C₂₅H₂N₅OF₄ 482,160398 (calc.); 482,157655 (obs.).

20

25 Ejemplo 96

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-fluoro-(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,45 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,09 (s, 2H); 8,04 (m, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,73 (d, 1H); 7,65 (m, 3H); 7,43 (s, 2H); 7,36-7,29 (m, 2H); 7,22 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 2,34 (s, 3H) ppm; EMBR (IEN) 493,2 (M+H)⁺; EMAR para C₂₄H₂₂N₆O₃SF 493,145814 (calc.), 493,146092 (obs.).

30

35

Ejemplo 97

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[5-(2'-fluorofen-1-il)pirid-2-il]aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

40

El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 11,25 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,09 (s, 2H); 8,59 (s, 1H); 8,10-8,07 (d, J = 8,79, 1H); 8,02-7,96 (m, 2H); 7,85-7,79 (m, 2H); 7,73-7,70 (d, J = 8,06, 1H); 7,64-7,59 (m, 1H); 7,49-7,44 (m, 1H); 7,39-7,31 (m, 2H); 7,21 (s, 1H); 2,33 (s, 3H) ppm; EMBR (IEN) 415,2 (M+H)⁺; EMAR para C₂₃H₂₀N₆F 415,168263 (calc.); 425,168444 (obs.).

45

Ejemplo 98

50 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-terc-butilaminosulfonyl)fenil]pirimid-2-il]aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 11,40 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,08 (s, 2H); 8,62 (s, 2H); 8,09-8,06 (m, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,83-7,65 (m, 6H); 7,43-7,40 (m, 1H); 7,08 (s, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,04 (s, 9H) ppm; EMBR (IEN) 533,3 (M+H)⁺; EMAR para C₂₆H₂₉N₈O₃S 533,208334 (calc.), 533,207170 (obs.).

55

60 Ejemplo 99

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonyl)fenil]-[1,6]-dihidropirimid-2-il]aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 9,95 (s, 1H); 9,38 (s, 2H); 9,29 (s, 1H); 9,25 (s, 2H); 7,95-7,92 (m, 2H); 7,84 (d, J = 7,81, 1H); 7,79 (d, J = 8,79, 1H); 7,70-7,66 (t, J = 8,06, J = 7,81, 1H); 7,58-7,56 (t, J = 7,57, 1H); 7,54-7,49 (t, J = 7,57, 1H); 7,48 (s, 2H); 7,40 (d, J = 7,57, 1H);

65

ES 2 331 860 T3

6,86 (s, 1H); 6,13 (s, 1H); 4,24 (s, 2H); 2,28 (s, 3H) ppm; EMBR (IEN) 579,2 (M+H)⁺; EMAR para C₂₂H₂₃N₈O₃S 579,161384 (calc.), 579,161293 (obs.).

5 Ejemplo 100

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(pirid-3'-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

10 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,71 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,11 (s, 2H); 8,98 (s, 1H); 8,64 (m, 1H); 8,28-8,25 (d, J = 8,43, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,84-7,06 (m, 8H); 7,06 (s, 1H); 2,35 (s, 3H), ppm EMBR (IEN) 379,2 (M+H)⁺; EMAR para C₂₃H₂₁N₆O 379,177685 (calc.), 379,176514 (obs.).

15 Ejemplo 101

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[2-(2'-piridil)etil]aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

20 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 9,40 (s, 2H); 9,16 (s, 2H); 8,81 (m, 1H); 8,68 (m, 1H); 8,09 (m, 1H); 7,85 (s, 1H); 7,80-7,77 (d, J = 8,06, 1H); 7,64-7,54 (m, 4H); 6,72 (s, 1H); 3,61-3,55 (c, 2H); 3,09-3,05 (t, 2H); 2,26 (s, 3H), ppm; EMBR (IEN) 349,1 (M+H)⁺; EMAR para C₁₉H₂₁N₆O 349,177685 (calc.); 349,175374 (obs.).

25

Ejemplo 102

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fenilpropil)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

30 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 9,41 (s, 2H); 9,11 (s, 2H); 8,72 (m, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,81-7,77 (m, 1H); 7,68 (m, 2H); 7,31-7,18 (m, 5H); 6,77 (s, 1H); 3,21-3,14 (c, J = 6,60, 2H); 2,62-2,57 (t, J = 7,69, 2H); 2,28 (s, 3H); 1,82-1,73 (c, J = 7,32, 2H) ppm; EMBR (IEN) 362,1 (M+H)⁺; EMAR para C₂₁H₂₄N₅O 362,198086 (calc.); 362,197157 (obs.).

35

Ejemplo 103

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[4-(pirid-2'-il)fen-1-ilaminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

40 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,70 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,08 (s, 2H); 8,66 (m, 1H); 8,10 (m, 2H); 7,96-7,88 (m, 3H); 7,84-7,76 (m, 4H); 7,73 (m, 1H); 7,38, (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 2,35 (s, 3H) ppm; EMBR (IEN) 397,1 (M+H)⁺; EMAR para C₂₃H₂₁N₆O 397,177685 (calc.); 397,179670 (obs.).

45

Ejemplo 104

50 *1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(isopropiloxi)fenil)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

55 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,40 (s, 1H); 9,42 (s, 2H); 9,06 (s, 2H); 7,94 (s, 1H); 7,82 (d, J = 7,32, 1H); 7,75-7,65 (m, 2H); 7,54 (d, J = 9,16, 2H); 6,97 (s, 1H); 6,89 (d, J = 8,79, 2H); 4,57-4,53 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,23 (s, 3H), ppm EMBR (IEN) 378,1 (M+H)⁺; EMAR para C₂₁H₂₄N₅O₂ 378,193000 (calc.); 378,194610 (obs.).

Ejemplo 105

60 *1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(5-(2'-trifluorometilfenil)-pirimidin-2-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

65 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 11,45 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,09 (s, 2H); 8,69 (s, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,93 (d, J = 8,06, 1H); 7,84-7,67 (m, 5H); 7,57 (d, J = 7,69, 1H); 7,10 (s, 1H); 2,32 (s, 3H) ppm; EMBR (IEN) 466,1 (M+H)⁺; EMAR para C₂₃H₁₉N₇F₃O 466,163004 (calc.); 466,161823 (obs.).

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 107

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(piperidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

5 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,69 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,12 (s, 2H); 7,95 (s, 1H); 7,83 (m, 1H); 7,77-7,96 (m, 4H); 7,37 (d, J = 8,79, 2H); 7,04 (s, 1H); 3,31 (d a, 2H); 3,54 (d a, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,60 (d a, 2H); 1,50 (d a, 4H) ppm; EMBR (IEN) 431,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplos 108 y 109

1-(3-amidino-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 108)

15 y

1-(3-aminocarbonil-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol (Ejemplo 109)

20 Parte A

Preparación de 2-fluoro-5-aminobenzonitrilo

25 A una solución de 2-fluoro-5-nitrobenzonitrilo (2,0 g, 12 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se le añadió cloruro de estaño (27,0 g, 120 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y bicarbonato sódico saturado (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5 x 75 ml) y salmuera (75 ml); se secó sobre sulfato sódico (anh.); se filtró y se concentró, dando 2-fluoro-5-aminobenzonitrilo (1,4 g) en forma del compuesto puro.

30 Parte B

Preparación de cloruro de estaño de 3-ciano-4-fluorofenilhidrazina

35 A una solución de 2-fluoro-5-aminobenzonitrilo (1,4 g, 10,3 mmol) en HCl (conc, 15 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (0,71 g, 10,3 mmol) en agua fría (3 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h y se añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (6,95 g, 30,9 mmol) en agua fría (5 ml). La pasta se enfrió en el frigorífico durante una noche, el sólido se filtró, se lavó con salmuera (20 ml) y éter de petróleo:éter (2:1, 30 ml) y se secó al aire, dando cloruro de 3-ciano-4-fluorofenilhidrazina estaño (2,5 g).

40 Parte C

Preparación de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxilato etilo

45 A una mezcla de cloruro de estaño de 3-ciano-4-fluorofenilhidrazina (0,9 g, 2,65 mmol) en ácido acético (15 ml) se le añadió oxima. La mezcla de reacción se llevó a la temperatura de reflujo durante una noche. El ácido acético se retiró en el evaporador rotatorio a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico; se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:hexano, 1:5), dando 1-(3-ciano-4'-fluorofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxilato de etilo (0,7 g).

50 Parte D

Preparación de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amino-carbonil]-pirazol

55 A una solución de bifenilamina (167 mg, 0,55 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió trimetil aluminio (2,0 M en hexano, 0,55 ml, 1,1 mmol) mediante una jeringa a 0°C. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos seguido de la adición en porciones de una solución de 1-(3-ciano-4'-fluorofenil)-3-metil-pirazol-5-il carboxilato de etilo (100 mg, 0,37 mmol) en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45°C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. El cloruro de metileno se retiró, el residuo se interrumpió con HCl (al 10%, 5 ml) y se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y HCl (al 10%, 15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con HCl (al 10%, 3 x 10 ml) y agua (2 x 10 ml); se secó sobre sulfato sódico; se filtró y se concentró, dando 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol (150 mg) en forma de un compuesto puro. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,21 (s, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,60-7,46 (m, 5H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,03 (s, 9H) ppm; IEN m/z (intensidad rel.) 554 (M+Na, 100).

ES 2 331 860 T3

Parte E

Preparación de 1-(3-amidino-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol, sal del ácido trifluoroacético y 1-(3-carboxamido-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol

Se disolvió 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-terc-butylaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol (150 mg) en una solución de HCl saturado de metanol anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después, el metanol se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en metanol (10 ml) y se añadió exceso de carbonato de amonio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El metanol se evaporó y el residuo se purificó por HPLC, produciendo 1-(3-amidino-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol en forma de su sal TFA (20 mg). ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,07-8,04 (m, 3H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,42-7,55 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 2,34 (s, 3H) ppm; IEN m/z (intensidad rel.) 493 (M+H, 100) y 1-(3-aminocarbonil-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol (10 mg). ¹H RMN (DMSO d₆) δ: 10,59 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,81 (a, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,60-7,49 (m, 4H), 7,38-7,26 (m, 4H), 7,21 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas de alta resolución calc. para C₂₄H₂₀FN₅O₄S (M+H): 494,129829, encontrado: 494,131923.

Ejemplo 111

1-(3-amidinofenil)-5-[[4-(pirazol-4'-il)fen-1-il]aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

Se trató 4-yodopirazol (20 mmol) con Et₃N (30 mmol) y (Boc)₂O (22 mmol) en THF (60 ml) a t.a. durante 2 horas, formando N-Boc-4-yodopirazol (5,88 g, al 100%). Se hizo reaccionar N-Boc-4-yodopirazol en THF (100 ml) con hexametildiestannano (20 mmol) en presencia de Pd(Ph₃P)₄ (1,1 g, 1 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 78°C durante una noche. Se añadió KF acuoso al 10% y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y después se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la concentración seguido de purificación de la mezcla por cromatografía en columna produjeron el derivado 3-trimetilestañopirazol (5 g, al 75%) en forma de un sólido de color blanco.

Parte B

El producto de la parte A (10 mmol) se trató con 4-nitrobromobenceno (10 mmol) en presencia de Pd(Ph₃P)₄ (0,36 g, 0,3 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 78°C durante una noche, seguido del tratamiento como se ha descrito anteriormente para producir el derivado de 4-pirazolo-nitrobenceno (0,95 g, al 33%). La hidrogenación (0,85 g, 2,94 mmol) en MeOH (150 ml) en presencia de Pd (al 5% sobre C, 0,09 g) a t.a. durante 16 horas produjo el derivado de anilina (0,76 g, al 100%).

Parte C

El acoplamiento convencional del producto de la parte B con el cloruro de ácido de pirazol a la temperatura de reflujo durante 1,5 h con Et₃N (1 ml) seguido del tratamiento habitual y la purificación produjeron el derivado de amida pirazol-benzonitrilo acoplado (255 mg, al 55%) que se sometió a la secuencia de amidina de Pinner, produciendo después de la purificación el compuesto del título en forma de un compuesto incoloro (148 mg, al 70%). ¹H RMN (CD₃OD) δ: 7,93 (s a, 2H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,80 (td, J = 7,4 Hz, J = 1,2 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ: 167,92, 159,84, 151,36, 142,27, 139,28, 137,30, 131,43, 131,07, 130,51, 128,33, 126,99, 125,48, 122,48, 110,77, 13,29; EMEN: m/z 386,3 (M+H, 100); EMAR calc. para C₂₁H₂₀N₇O₁ 386,1729, encontrado 386,1738.

Ejemplo 112

Trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-metilsulfonyl)fenil]pirid-2-il]aminocarbonil]pirazolilo

Parte A

Preparación de 2-(terc-butoxicarbonil)amino-5-bromopiridina y 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-bromopiridina

Se añadió hidruro de sodio (1,27 g, al 60%, 32 mmol) a 2-amino-5-bromopiridina (5,0 g, 29 mmol) en THF (75 ml) a 0°C. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó 25 min a temperatura ambiente. Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (6,94 g, 32 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 15 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se interrumpió cuidadosamente con agua y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl sat. y NaHCO₃ sat., se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. La mezcla en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 5-7,5%/hexanos, seguido de CHCl₃ al 100%), produciendo los dos

ES 2 331 860 T3

productos: el monoprotegido (2,85 g, al 36%) y el biprotegido (1,87 g, al 17%). ¹H RMN (mono, CDCl₃) δ: 8,32 (d, 1H, J = 2,2), 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 8,8), 7,75 (dd, 1H, J = 8,8, J' = 2,2), 1,54 (s, 9H); ¹H RMN (bi, CDCl₃) δ: 8,53 (d, 1H, J = 2,5), 7,84 (dd, 1H, J = 8,5, J' = 2,5), 7,18 (d, 1H, J = 8,4), 1,45 (s, 18H).

5 Parte B

Preparación de 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-(2'-metiltiofenil)piridina

Se disolvió 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-bromopiridina (1,87 g, 5,0 mmol) en benceno (120 ml). Se añadieron ácido 2-metiltiofenilbórico (1,95 g, 11,5 mmol), carbonato sódico ac. (12 ml, 2,0 M, 24 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (80 mg, 0,25 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (175 mg, 0,25 mmol) y la mezcla resultante se purgó al vacío y con argón y después se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 10-20%/hexanos), produciendo un aceite pegajoso (1,82 g, al 87,1%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,51 (d, 1H, J = 2,2), 7,83 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 2,2), 7,30 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 1,47 (s, 18H).

Parte C

20 *Preparación de 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridina*

Se disolvió 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-(2'-metiltiofenil)piridina (1,69 g, 4,1 mmol) en MeOH (20 ml). En un vaso de precipitados distinto, se generó una solución de Oxone (10 g) por dilución de 49 ml con agua. Una porción de esta solución (14,5 ml, 4,8 mmol) se retiró y se ajustó a pH 4 con una solución sat. de Na₃PO₄ (4,0 ml). Esta mezcla se añadió a la reacción y se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua, se extrajo con CHCl₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 40-75%/hexanos), produciendo la sulfona (1,19 g, al 65%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,48 (d, 1H, J = 1,8), 8,26 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 1,5), 7,95 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 2,2), 7,71 (td, 1H, J = 7,4, J' = 1,5), 7,64 (td, 1H, J = 7,7, J' = 1,4), 7,40 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4), 7,36 (d, 1H, J = 8,8), 2,68 (s, 3H), 1,48 (s, 18H).

30

Parte D

Preparación de clorhidrato de 2-amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridina

Se suspendieron 2-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridina (1,18 g, 2,6 mmol) y 2-(terc-butoxicarbonil)amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridina (1,62 g, 4,6 mmol) en HCl/dioxano (30 ml, 4,0 M) y se agitaron durante 23 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con Et₂O y se filtró, produciendo un sólido de color castaño (2,27 g, al 100%). ¹H RMN (DMSO) δ: 8,09 (m, 3H), 7,98 (d, 1H, J = 1,8), 7,90 (dd, 1H, J = 9,1, J' = 2,2), 7,75 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,1), 6,98 (d, 1H, J = 9,1), 3,04 (s, 3H).

40

Parte E

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]aminocarbonil)pirazol

Se añadieron cloruro de oxalilo (175 μl, 2,0 mmol) y DMF (2 gotas) a ácido 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-carboxílico (300 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó en una atmósfera de argón durante 160 min. La solución resultante se evaporó y se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (484 mg, 4,0 mmol) y clorhidrato de 2-amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)piridina (376 mg, 1,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante días. La reacción se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100%/hexanos, seguido de MeOH al 1%/EtOAc), produciendo el producto deseado (303 mg, al 50%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, 1H, J = 2,2), 8,25 (d, 2H, J = 8,4), 7,82 (m, 2H), 7,66 (m, 5H), 7,37 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,5), 6,76 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

50

Parte F

55

Preparación de trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]aminocarbonil)pirazolilo

Se disolvió 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]aminocarbonil)pirazol (300 mg, 0,66 mmol) en CHCl₃ seco (15 ml) y MeOH seco (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se generó HCl (g) mediante la adición de H₂SO₄ (45 ml) a NaCl (200 g) durante 90 min y se burbujeó en la reacción. El generador se retiró y la reacción se cerró herméticamente y se colocó en la nevera (4°C) durante una noche. La reacción se evaporó y se disolvió de nuevo en MeOH seco (10 ml). Se añadió carbonato de amonio (316 mg, 3,3 mmol), la reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. sobre una columna de fase inversa C-18 (MeCN al 10-70%/H₂O/TFA al 0,05%), produciendo un polvo de color blanco (161 mg, al 42%). ¹H RMN (DMSO) δ: 11,21 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 8,96 (s, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 7,3), 7,99 (d, 1H, J = 8,5), 7,92 (s, 1H), 7,73 (m, 6H), 7,42 (d, 1H, J = 7,7), 7,16 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). EMAR calc. para C₂₄H₂₃N₆O₃S: 475,1552; encontrado, 475,1554.

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplos 113, 114 y 115

Trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminocarbonil)pirazolilo, (Ejemplo 113)

5 *1-(3-cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminocarbonil)pirazol, (Ejemplo 114)*

y

10 *1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminocarbonil)pirazol (Ejemplo 115)*

Parte A

Preparación de ácido 2-metiltiofenilbórico

15 Se disolvió 2-bromotioanisol (29,0 g, 143 mmol) en THF seco (400 ml) y se enfrió a -75°C. Se añadió *N*-BuLi (62,0 ml, 2,5 M en hexano, 155 mmol) durante 50 min. Después de agitar durante 25 min, se añadió borato de triisopropilo (46 ml, 199 mmol) durante 35 min. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 6 M (100 ml). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a aproximadamente la mitad del volumen original. La solución concentrada se repartió entre Et₂O y agua. La fase orgánica se extrajo con NaOH 2 M, que se acidificó de nuevo posteriormente con HCl 6 M y se extrajo varias veces de nuevo en Et₂O. Estos lavados de Et₂O se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron, produciendo un sólido de color beige (20,4 g, al 85%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,01 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4), 7,53 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,1), 7,43 (td, 1H, J = 7,3, J' = 1,8), 7,34 (td, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 6,22 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Parte B

Preparación de 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-bromopirimidina

30 Se añadió en 2 porciones hidruro sódico (5,06 g, al 60%, 127 mmol) a 2-amino-5-bromopirimidina (10,0 g, 57 mmol) en THF seco (500 ml) a 0°C. Después de agitar durante 30 min, se añadió dicarbonato di-*t*-butilo (27,6 g, 126 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 17 h, se interrumpió cuidadosamente con agua y se concentró. La mezcla concentrada se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 10-15%/hexanos), produciendo el producto deseado (15,48 g, al 72%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,78 (s, 2H), 1,47 (s, 18H).

Parte C

Preparación de 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-(2'-metiltiofenil)pirimidina

40 Se disolvió 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-bromopirimidina (2,00 g, 5,3 mmol) en benceno (130 ml). Se añadieron ácido 2-metiltiofenilbórico (2,24 g, 13,3 mmol), carbonato sódico ac. (13 ml, 2,0 M, 26 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (86 mg, 0,26 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (190 mg, 0,27 mmol), la mezcla resultante se purgó al vacío y con argón y después se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc y agua. Las fases se separaron y los productos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos), se evaporó y se cromatografió una segunda vez sobre gel de sílice (EtOAc al 30-50%/hexanos), produciendo el producto deseado (2,13 g, al 96%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,81 (s, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,49 (s, 18H).

Parte D

Preparación de 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidina

55 Se disolvió 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-(2'-metiltiofenil)pirimidina (2,13 g, 5,1 mmol) en MeOH (20 ml) y se enfrió a 0°C. En un vaso de precipitados distinto, se generó una solución de Oxone (5,49 g) por dilución de 27 ml con agua. Una porción de esta solución (17 ml, 5,6 mmol) se retiró y se ajustó a pH 4,2 con una solución sat. de Na₃PO₄ (4,7 ml). Esta mezcla se añadió a la reacción y se agitó durante 23 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con CHCl₃. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 50-100%/hexanos), produciendo la sulfona (1,28 g, al 56%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,81 (s, 2H), 8,28 (dd, 1H, J = 7,6, J' = 1,4), 7,72 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4), 2,76 (s, 3H), 1,50 (s, 18H).

65

ES 2 331 860 T3

Parte E

Preparación de clorhidrato de 2-amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidina

5 Se suspendió 2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidina (1,28 g, 2,8 mmol) en HCl/dioxano (10 ml, 4,0 M) y se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se trituroó con Et₂O y se filtró, produciendo un sólido de color blanco (772 mg, al 95%). ¹H RMN (CDCl₃ + unas gotas de MeOD) δ: 8,53 (s, 2H), 8,22 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,8), 7,77 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H, J = 7,4, J' = 1,5), 2,94 (s, 3H).

10 Parte F

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminocarbonil)pirazol

15 Se añadieron cloruro de oxalilo (175 μl, 2,0 mmol) y DMF (2 gotas) al ácido 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-carboxílico (300 mg, 1,3 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se agitó en una atmósfera de argón durante 120 min. La solución resultante se evaporó y se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (480 mg, 3,9 mmol) y clorhidrato de 2-amino-5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimidina (377 mg, 1,3 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de argón 5 días. La reacción en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (MeOH al 2-5%/CHCl₃), produciendo el producto en bruto, que se disolvió de nuevo en CHCl₃ y se extrajo con HCl 1 M. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron, produciendo el producto limpio (486 mg, al 80%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,69 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,84 (m, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,55 (t, 1H, J = 7,6), 7,35 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,4), 6,79 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

25 Parte G

Preparación de trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminocarbonil)pirazolilo y 1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminocarbonil)pirazol

30 Se disolvió 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-([5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminocarbonil)pirazol (471 mg, 1,0 mmol) en CHCl₃ seco (15 ml) y MeOH seco (5 ml) y se enfrió a 0°C. Se generó HCl (g) mediante la adición de H₂SO₄ (45 ml) a NaCl (480 g) durante 30 min y se burbujeó en la reacción. El generador se retiró, la reacción se cerró herméticamente y se colocó en la nevera (4°C) durante 18 h. La reacción se evaporó y se disolvió de nuevo en MeOH seco (15 ml). Se añadió carbonato de amonio (487 mg, 5,1 mmol), la reacción se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se evaporó. El producto en bruto se disolvió/suspendió en una mezcla de MeCN, agua, TFA, DMSO y MeOH. La porción soluble se purificó por HPLC prep. sobre una columna de fase inversa C-18 (MeCN al 10-70%/H₂O/TFA al 0,05%), produciendo la amidina deseada en forma de su sal TFA (0,31 g, al 51%). ¹H RMN (DMSO) δ: 11,38 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,00 (s, 2H), 8,67 (s, 2H), 8,10 (dd, 1H, J = 8,1, J' = 1,5), 7,92 (m, 1H), 7,74 (m, 5H), 7,49 (dd, 1H, J = 7,3, J' = 1,1), 7,06 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). EMAR calc. para C₂₃H₂₂N₇O₃S: 476,1505; encontrado, 476,1529. Un segundo producto se aisló a partir de la HPLC prep. y se combinó con el sólido insoluble anterior para la purificación sobre gel de sílice (MeOH al 10%/CHCl₃). La amida en bruto se suspendió en tolueno y se filtró. El sólido de color blanco obtenido de este modo era la amida deseada (52 mg, al 11%). ¹H RMN (DMSO) δ: 11,33 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,08 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,48 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). EMAR calc. para C₂₃H₂₁N₆O₄S: 477,1345; encontrado, 477,1350.

45 Ejemplo 116

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

50 Se disolvió 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol (150 mg) en CH₃OH anhidro y se enfrió a 0°C. Se burbujeó HCl anhidro a través de la reacción durante 15 minutos. La solución resultante se dejó calentar a ta durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío. EMBR (M+H)⁺ = 489 C₂₅H₂₃N₅O₄S₁. Se disolvieron 50 mg en 10 ml de CH₃OH anhidro. Se añadió hidrazina (0,10 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se concentró a vacío. La purificación se realizó por HPLC, produciendo 2,5 mg (pureza del 98% por HPLC). EMAR para C₂₈H₃₁N₇O₃S₁ (M+H)⁺ calc. 490,162947, encontrado 490,164868. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 1,02 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,305 (d, 1H, J = 7,69 Hz), 7,53 (t, 1H, 7,69 Hz), 6,64-7,85 (m, 7H), 8,085 (d, 1H, J = 8,06 Hz).

60 Ejemplo 117

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

65 Se disolvió 3-[4-(2-(N-butilaminosulfonil)fenil)aminofenil]-3-metil-5-carboxipirazol]cianofenilo (1,0 g) en CH₃OH anhidro y se enfrió a 0°C. Se burbujeó HCl anhidro a través de la reacción durante 15 minutos. La solución resultante se dejó calentar a ta durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío. EMBR (M+H)⁺ = 489 C₂₅H₂₃N₅O₄S₁. Se

ES 2 331 860 T3

disolvieron 300 mg en 10 ml de CH₃OH anhidro. Se añadió hidrazina (0,023 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío. La purificación se realizó por HPLC, produciendo 23 mg (pureza del 98% por HPLC). EMAR para C₂₄H₂₃N₇O₃S₁ (M+H)⁺ calc. 546,228735, encontrado 546,228088. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 2,38 (s, 3H), 6,94, (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,495 (d, 2H, J = 7,33 Hz), 7,59-7,86 (m, 7H), 8,08 (d, 1H, J = 7,69 Hz).

Ejemplo 118

10 *1-(3-(N-metil-N-hidroxiamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-t-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Se disolvió/suspendió 3-[4-(2-(t-butilaminosulfonyl)fenil)aminofenil-3-metil-5-carboxipirazol]cianofenilo (300 mg) en 25 ml de CH₃OH. Se añadió trietilamina (0,098 ml) junto con clorhidrato de N,N-metilhidroxilamina (0,048 g). La reacción se agitó a 50°C durante 15 horas. La mezcla se concentró al vacío. La purificación se realizó sobre gel de sílice usando CH₃OH al 10%/CH₂Cl₂ como eluyente, produciendo 360 mg. EMAR para C₂₉H₃₂N₆O₄S₁ (M+H)⁺ calc. 561,228401, encontrado 561,22987. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 1,02 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,305 (d, 1H, J = 7,69 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,79 Hz), 3,53 (t, 1H, J = 8,06 Hz), 7,60 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,65 (d, 2H, J = 8,06 Hz), 7,70-7,78 (m, 4H), 8,085 (d, 1H, J = 7,69 Hz).

Ejemplo 119

25 *1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Se disolvió 1-(3-(N-metil-N-hidroxi-amidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-n-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol (300 mg) en ácido acético (25 ml). Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,106 ml) y la reacción se agitó a ta durante 35 minutos. Se añadió Pd al 10%/C (300 mg) y el recipiente de reacción se puso sobre el agitador Parr (344, 74 kPa (50 psi) de H₂) durante 17 horas. La reacción se filtró a través de Celite y la mezcla se concentró al vacío. La purificación se realizó por HPLC, produciendo 33 mg (pureza del 97% por HPLC). EMAR para C₂₉H₃₂N₆O₃S₁ (M+H)⁺ calc. 545,233486, encontrado 545,233079; ¹H RMN (CD₃OD) δ: 1,02 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,425 (d, 2H, J = 8,42 Hz) 7,50 (t, 1H, J = 7,69 Hz), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,685 (d, 1H, J = 7,32 Hz), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,085 (d, 1H, J = 7,70 Hz).

Ejemplo 120

40 *1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Se disolvió 1-(3'-(N-Metil-N-hidroxi-amidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-n-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol (347 mg) en ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío (346 mg). EMBR para C₂₅H₂₄N₆O₄S₁ (M+H)⁺ = 505. Este material (346 mg) se disolvió en ácido acético (100 ml). Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,116 ml) y la reacción se agitó a ta durante 35 minutos. Se añadió Pd al 10%/C (300 mg) y la reacción se puso en el agitador Parr (344, 74 kPa (50 psi) de H₂) durante 18 horas. La reacción se filtró a través de Celite y la mezcla se concentró al vacío. La purificación se realizó por HPLC, produciendo 80 mg (pureza del 98% por HPLC). EMAR para C₂₅H₂₄N₆O₃S₁ (M+H)⁺ calc. 489,172971, encontrado 489,172971; ¹H RMN (CD₃OD) δ: 2,38 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,395 (d, 2H, J = 8,79 Hz) 7,51 (t, 1H, J = 7,32 Hz), 7,57-7,68 (m, 6H), 8,085 (d, 1H, J = 7,47 Hz).

Ejemplo 121

55 *1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl)fenil]piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético*

El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente (Ejemplo 24); ¹H RMN (DMSO) δ: 8,40-6,95 (m, 11H); 9,25 (s, 1H); 9,50 (s, 1H); 11,55 (s, 1H). EM (IEN) 464,17 (M+H)⁺.

Ejemplo 122

65 *1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonyl)fenil]piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol*

El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo el Pinner convencional seguido de hidrólisis y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 8,40-7,39 (m, 11H); 11,55 (s, 1H). EM (IEN) 465,11 (M+H)⁺.

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 123

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-trifluorometilfen-1-il)piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

5 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 8,40-7,49 (m, 11H); 9,25 (s, 1H); 9,5 (s, 1H); 11,60 (s, 1H); EM (IEN) 453,20 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 124

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-bromofen-1-il)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

15 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 8,20-7: 55 (m, 8H); 9,20 (s, 1H); 9,5 (s, 1H); 11,55 (s, 1H); EM (IEN) 386,03 (M+H)⁺.

Ejemplo 125

20 *1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-trifluorometilfen-1-il)piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol*

25 El compuesto del título se preparó en forma de cristales incoloros siguiendo el protocolo de Pinner convencional seguido de la secuencia de reacción de hidrólisis y los protocolos de purificación que se han indicado previamente; ¹H RMN (DMSO) δ: 8,40-7,50 (m, 11H); 11,60 (s, 1H). EM (IEN) 454,12 (M+H)⁺.

Ejemplo 129

30 *1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

35 Se calentó 3-fluorobenzonitrilo (4,84 g, 40 mmol) con imidazol (2,72 g, 40 mmol) en presencia de K₂CO₃ en DMF a 100°C durante 8 horas, produciendo el producto de acoplamiento en forma de un sólido de color blanco con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,68-7,58 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H); EMBR: 170 (M+H)⁺.

Parte B

40 El producto de la parte A (1,52 g, 9 mmol) se trató lentamente con n-BuLi (1,6 M, 6,3 ml) en THF (60 ml) a -78°C durante 40 minutos y después se interrumpió lentamente con formiato de clorometilo (942 mg, 10 mmol) a esta temperatura. La mezcla resultante se agitó a -78°C y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se vertió en agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄.
45 Después de retirar el acetato de etilo, se purificó un residuo por cromatografía en columna con acetato de etilo y cloruro de metileno (1:1), produciendo el derivado de 2-imidazolilfeniletil éster (1,33 g, al 65%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,80-7,77 (m, 1H), 7,65-7,61 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H); EMBR: 228 (M+H)⁺.

50 Parte C

A una solución en agitación de 4-[(o-SO₂tBu)-fenil]anilina (304 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió lentamente trimetilaluminio (2 M en hexano, 1 ml) a 0°C y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El producto de la parte B en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite.
55 La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. Después de retirar el acetato de etilo, un residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo y cloruro de metileno (1:1) en forma de un eluyente, produciendo el producto acoplado (260 mg, al 52%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,41 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74-7,57 (m, 6H), 7,55 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8 Hz, J = 1,8 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 0,99 (s, 9H); CLEM: 500,1 (M+H)⁺.

Parte D

65 Después, los procedimientos de amidina de Pinner convencionales y la purificación produjeron el producto del título (120 mg, al 50%): ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,08 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,83 (dd, J = 8,4 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, 1H); EMEN: 461 (M+H)⁺

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 130

1-(3-amidinofenil)-4-metil-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol

5 Se preparó 1-(3-cianofenil)-4-metil-imidazolil-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento de acoplamiento convencional que se ha indicado previamente. Este se acopló siguiendo las condiciones de Weinreb convencionales (trimetilaluminio) y se sometió a los protocolos de reacción de amidina de Pinner seguido de procedimientos habituales de purificación, produciendo el compuesto del título en forma de cristales incoloros. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,09 (dd, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 7,72 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 7,7 Hz, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 2,33 (s, 3H); ¹³C RMN (CD₃OD) δ: 167,73, 158,04, 143,04, 141,49, 140,47, 139,62, 138,64, 137,53, 133,65, 133,45, 132,93, 132,76, 132,35, 131,25, 130,55, 129,09, 128,74, 128,63, 126,69, 120,87, 13,27; EMEN: m/z 475,19 (M+H, 100); EMAR: calc. para C₂₄H₂₃N₆O₃S₁ 475,1552 encontrado 475,1548.

15

Ejemplos 133 y 134

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-'[(4'-(benzoimidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol

20

y

1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-'[(4'-(benzoimidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol

25

Parte A

Preparación de N-(4-nitrofenil)benzoimidazol

30 Se preparó una suspensión de 1,26 g de 4-bromonitrobenzoceno y 0,74 g de benzoimidazol en 50 ml de dimetilformamida anhidra. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,94 g de carbonato potásico. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 72 h.

35 La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml agua y se extrajo 3 veces con porciones de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos se combinaron y se secaron. Los productos orgánicos resultantes se filtraron y se concentraron al vacío, dando el producto en bruto. EMBR (NH₃-Cl): 240, (M+H, 100), ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,50 (d, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (complejo, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (complejo, 1H), 7,42 (complejo, 2H).

Parte B

Preparación de N-(4-aminofenil)benzoimidazol

40 Se preparó una suspensión de 0,6 g de N-(4-nitrofenil)benzoimidazol en bruto y una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono en 20 ml de metanol. La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno y se dejó en agitación durante 15 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un elemento de filtro de celite de 2,54 cm (1 pulgada) y el filtrado se concentró al vacío, produciendo el producto en bruto. EMBR (NH₃-Cl): 210 (M+H, 100), ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,25 (s, 1H), 7,83 (complejo, 1H), 7,60 (complejo, 1H), 7,47 (complejo, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,80 (d, 2H).

Parte C

50

Preparación de N-(3-cianofenil)-3-metil-5-'[(4'-(benzoimidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol

55 A 0,16 g de ácido N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol 5-carboxílico y 25 ml diclorometano se le añadieron 0,07 ml de cloruro de oxalilo y 2 gotas de DMF. La reacción transcurrió durante una noche. La concentración de la mezcla de reacción y la colocación a alto vacío dieron el cloruro de ácido en bruto que después se acopló al producto de la parte B en condiciones convencionales, produciendo N-(3-cianofenil)-3-metil-5-'[(4'-N-benzoimidazol-1-il-fenil)aminocarbonil]pirazol en bruto. EMBR (IEN): 419 (M+H, 20), 210 (M+2H)⁺⁺.

Parte D

60

Preparación de N-(3-amidinofenil)-3-metil-5-'[(4'-(benzoimidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol

65 La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte C en la benzamidina mediante el imidato de etilo convirtió 0,24 g del benzonitrilo en bruto en 0,02 g de la sal bis-TFA de benzamidina después de la purificación convencional por HPLC. EMBR (ES⁺): 436,21 (M+H), EMAR (FAB): Calc: 436,188584 Masa: 436,191317 y 0,003 g de la benzamida EMBR (ES⁺): 437(M+H), 459 (M+Na), EMAR (NH₃-Cl): Calc: 437,172599 Masa: 437,173670, ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,76 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,02 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,76 (complejo, 3H), 7,64 (complejo, 4H), 7,32 (complejo, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

ES 2 331 860 T3

Ejemplos 135 y 136

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol

5 y

1-(3-aminocarbenilfenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol

Parte A

10 *Preparación de N-(4-nitrofenil)-2-metilimidazol*

Se trató 2-metilimidazol (1,04 g) con 0,56 g de hidruro sódico al 60% en una dispersión de aceite en 60 ml de DMF con refrigeración. Después de 0,33 h, se añadió en tres porciones 4-bromonitrobenceno durante 0,5 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con 100 ml de solución de HCl 1,0 M y se extrajo tres veces con porciones de 30 ml de acetato de etilo. Los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. Los productos orgánicos resultantes se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante técnicas cromatográficas convencionales, dando el producto purificado en forma de un sólido cristalino. EMBR (NH₃-Cl): 204 (M+H, 100); ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,40 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 2,43 (s, 3H).

Parte B

Preparación de 1-(4-aminofenil)-2-metilimidazol

25 Se trató N-(4-nitrofenil)-2-metilimidazol (0,47 g) con una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono en 15 ml de metanol. La mezcla se puso en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se pasó a través de un elemento de filtro de celite de 2,54 cm (1 pulgada). El filtrado resultante se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título. EMBR (NH₃-Cl): 174 (M+H, 100), ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,60 (d, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Parte C

Preparación de N-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol

35 A 0,24 g de ácido N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol 5-carboxílico y 20 ml de diclorometano se le añadieron 0,14 ml de cloruro de oxalilo y 2 gotas de DMF. La reacción transcurrió durante una noche. La concentración de la mezcla de reacción y la colocación a alto vacío dieron el cloruro de ácido en bruto que después se acopló al producto de la parte B en condiciones convencionales, produciendo el compuesto del título aislado en forma de la sal clorhidrato. EMBR (IEN): 383 (M+H, 100), ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,90 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,83 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

Parte D

45 *Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol y 1-(3-aminocarbenilfenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol*

Se convirtió N-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol en la benzamida correspondiente mediante Síntesis de Pinner y amidinación mediante el tratamiento posterior del imidato con carbonato de amonio. Después, la mezcla en bruto se purificó mediante la técnica de HPLC convencional, dando la benzamida en forma de un sólido de color blanco después de la liofilización. EMBR (ES⁺): 400 (M+H, 100); EMAR: Calc: 400,188584, Masa: 400,188113. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,87 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,30 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). La correspondiente benzamida se aisló en forma de un subproducto durante purificación. EMBR (ES⁺): 401 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): Calc. 401,172599 Masa: 410,170225; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,77 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (complejo, 3H), 7,36 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 137

60 *1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[4'-(1,2,4-triazol-2-il)-fenil]aminocarbonil]pirazol*

Parte A

65 *1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(1,2,4-triazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol*

El cloruro de ácido de pirazol se generó mediante procedimientos convencionales y se acopló con 0,18 g de 4-(1-N-1,2,4-triazolo)anilina disponible en el mercado usando el acoplamiento de DMAP convencional, dando el 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(1,2,4-triazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol. El producto en bruto se recrystalizó en 2:1

ES 2 331 860 T3

de cloruro de metileno a metanol, dando el producto en forma de un sólido de color blanco. EMBR (NH₃-Cl): 370 (M+H). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (complejo, 6H), 7,65 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

5 Parte B

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-(1,2,4-triazolil)fenil)aminocarbonil)pirazol

La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte A en la benzamidina a partir del imidato de etilo convirtió 0,13 g del benzonitrilo en la sal benzamidina bis-TFA después de la purificación convencional por HPLC. EMBR (ES⁺): 387 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): Calc: 387,168182 Masa: 387,166790; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,70 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 9,20 (2, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (m, 5H), 7,70 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

15 Ejemplo 138

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4' ciclohexilfenil)aminocarbonil)pirazol

20 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-ciclohexilfenil)aminocarbonil)pirazol

El cloruro de ácido de pirazol se generó en el procedimiento convencional y se acopló con 0,19 g de 4-ciclohexilnilina disponible en el mercado usando el acoplamiento DMAP convencional, dando el 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-ciclohexil-fenil)aminocarbonil)pirazol. EMBR (NH₃-Cl): 385 (M+H), 402 (M+NH₄), ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 10,40 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,92 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (complejo, 5H), 1,13 (complejo, 5H).

30 Parte B

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-ciclohexilfenil)aminocarbonil)pirazol

La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte A en la benzamidina mediante el imidato de etilo convirtió el benzonitrilo en bruto en la sal TFA de la benzamidina. El producto en bruto se purificó mediante purificación por HPLC convencional. EMBR (ES⁺): 402 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): Calc: 402,229386 Masa: 402,2275041. ¹H RMM (DMSO-d₆,300 MHz) δ: 10,30 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,07 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (1H), 7,69 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,93 (s, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,71 (complejo, 5H), 1,32 (complejo, 5H).

40 Ejemplo 139

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminocarbonil]pirazol

45 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminocarbonil]pirazol

El cloruro de ácido de pirazol se generó por un procedimiento convencional y se acopló con 0,19 g de 4-aminobifenilo disponible en el mercado usando el acoplamiento convencional DMAP, dando el 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilamino-carbonil]pirazol. EMBR (NH₃-Cl): 379 (M+H), 396 (M+NH₄) EMAR (NH₃-Cl): Calc: 396,182436 Masa: 396,181736. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (complejo, 6H), 7,65 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

55 Parte B

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminocarbonil]pirazol

La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte B en la benzamidina por medio del imidato de etilo convirtió el benzonitrilo en bruto en la sal TFA de la bezamidina. El producto en bruto se purificó mediante purificación con la técnica de HPLC convencional. EMBR (ES⁺): 396 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): Calc: 396,181736 Masa: 396,182436; ¹HNNR (DMSO, 300 MHz) δ: 10,60 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 8,99 (s, 2H), 7,91 (m, 1H), 7,80 (complejo, 5H), 7,61 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 140

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((4'-morfolinafenil)aminocarbonil)pirazol

5 Parte A

1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-morfolinofenil)aminocarbonil)pirazol

10 El cloruro de ácido de pirazol se generó a partir del ácido del pirazol mediante un procedimiento convencional y se acopló con 0,26 g de 4-morfolinoanilina disponible en el mercado usando el acoplamiento DMAP convencional, dando el 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-morfolinofenil)aminocarbonil)pirazol. EMBR (NH₃-Cl): 388 (M+H), ¹H RMN (DMSO, 300 MHz) δ: 10,30 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 (t, 6H), 7,49 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,87 (d, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,02 (t, 4H), 2,25 (s, 3H).

15 Parte B

La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte A en la benzamidina mediante el imidato de etilo convirtió el benzonitrilo en bruto en la sal bis-TFA de la benzamida. El producto en bruto se purificó mediante purificación por HPLC convencional. EMBR (ES⁺): 405 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): Calc: 405,203899 Masa: 405,201545. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,38 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,80 (t, 4H), 3,01 (t, 4H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 141

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluorometil)tetrazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol

Parte A

Preparación 4-(2-trifluorometiltetrazolil)nitrobenzoceno

35 Se trifluorometilacetilaron 3,0 g de 4-nitroanilina disponible en el mercado en presencia de trifluoroacético anhídrido, dando N-trifluoroacetil-4-nitroanilina en bruto. EMBR (NH₃-Cl): 252 (M+NH₄); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 11,75 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 7,92 (d, 2H) Después, el material en bruto se trató con trifenilfosfina en tetracloruro de carbono, dando la cloroimina. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,35 (d, 2H), 7,15 (d, 2H). La cloroimina en bruto se cicló al 4-(2-trifluorometiltetrazol)nitrobenzoceno con azida sódica en acetonitrilo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,54 (d, 2H), 7,80 (d, 2H). Se trituró 2-trifluorometiltetrazoloanilina, dando el producto semi-bruto que se redujo catalíticamente, dando la anilina con paladio al 10% sobre carbono. EMBR (NH₄-Cl): 230 (M+H), 247 (M+NH₄), ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 7,256 (d, 2H), 6,65 (d, 2H).

40 Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluorometil)tetrazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol

45 El cloruro de ácido de pirazol se generó mediante el procedimiento convencional y se acopló con 0,49 g de 4-(2-trifluorometiltetrazolo)anilina usando el acoplamiento DMAP convencional, dando el 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-((2-trifluorometiltetrazol)-1-il-fenil)aminocarbonil)pirazol. EMBR (NH₃-Cl): 439 (M+H), 461 (M+Na⁺), 877 (2 M+H), 899 (2 M+Na); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,87 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

50 Parte C

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluorometil)tetrazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol

55 La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte B en la benzamidina mediante el imidato de etilo convirtió el benzonitrilo en bruto en la sal TFA de la benzamidina después de la purificación por HPLC. EMBR (ES⁺): 456 (M+H) EMAR(NH₃-Cl): Calc: 456,150816 Masa: 456,150428; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,92 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,18 (s, 2H), 7,90 (complejo, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,67 (complejo, 3H), 7,08 (s, 1H), 2,32 (s, 3H).

60 Ejemplo 142

1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluorometil)tetrazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol

65 Se hicieron reaccionar 0,06 g de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-((2-trifluorometiltetrazolil)fenil)aminocarbonil)pirazol con paladio al 10% sobre carbono en TFA/metanol en una atmósfera de hidrógeno. Después de unas horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un elemento de filtro de celite de 2,54 cm (1 pulgada). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante procedimiento convencional de HPLC, dando el compuesto

ES 2 331 860 T3

deseado. EMBR (NH₄-Cl): 443 (M+H) EMAR (NH₄-Cl): calc: 443,155567 Masa: 443,155567; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,90 (s, 1H), 8,20 (s a, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,42 (complejo, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,29 (s, 3H).

5 Ejemplo 143

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dimetilamino)carbonilamino)fen-1'-il]aminocarbonil]pirazol

10 Parte A

Preparación de 4-((N,N-dimetilamino)carbonilamino)-1-nitrobenceno

Se trataron 1,56 g de 4-nitroanilina con 0,50 g de hidruro sódico en aceite de dispersión al 60% en DMF a 0°C. Después de 20 minutos, se añadieron gota a gota 1,04 ml de cloruro de N,N-dimetilcarbamilo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 150 ml de agua helada. Se dejó en reposo durante 1 h. El precipitado se aisló mediante filtración al vacío. EMBR (NH₃-Cl): 210 (M+H), 227 (M+NH₄), ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,97 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,70 (d, 2H) 2,91 (s, 6H).

20 Parte B

Preparación de 1-amino-4-((N,N-dimetilamino)carbonilamino)benceno

Se trataron 1,66 g de 4-N,N-dimetilurea nitrobenceno con una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono en metanol y se colocó en una atmósfera de 241,32 kPa (35 psi) de hidrógeno durante 1 h. Se pasó a través de un elemento de filtro de celite de 2,54 cm (1 pulgada) y el filtrado se concentró, dando un sólido después de someterse a alto vacío. EMBR (NH₃-Cl): 180 (M+H).

Parte C

30 *Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dimetilamino)carbonilamino)fen-1'-il]aminocarbonil]pirazol*

Se acoplaron 0,37 g de 4-N,N-dimetilurea anilina a 0,46 g de cloruro de ácido N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-carboxílico mediante el acoplamiento convencional de DMAP en diclorometano. Se añadieron unas gotas de DMF para catalizar la reacción. El cloruro de ácido N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-carboxílico se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito previamente. El producto deseado se purificó por técnicas de purificación convencionales. EMBR (ES⁺): 389 (M+H), 411 (M+Na⁺), 777 (2 M+H), 799 (2 M+Na), ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,91 (s, 40 1H), 2,88 (s, 6H), 2,29 (s, 3H).

Parte D

45 *Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dimetilamino)carbonilamino)fen-1'-il]amino-carbonil]pirazol.*

La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte C en la benzamidina mediante imidato de etilo convirtió el benzonitrilo en bruto en la sal TFA de la benzamidina después de la purificación por HPLC. EMBR (ES⁺): 406 (M+H), 811 (H dímero+-) EMAR (NH₃-Cl): Calc: 406,199148 Masa: 406,198887; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,37 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,02 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplos 144 y 145

55 *1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil]aminocarbonil]pirazol (Ejemplo 144)*

y

60 *1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-N,N-dietilamino)fenil]aminocarbonil]pirazol (Ejemplo 145)*

Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil]aminocarbonil]pirazol

65 El cloruro de ácido de pirazol se generó mediante el procedimiento convencional y se acopló con 0,24 g de N,N-dietil-1,4-fenilendiamina disponible en el mercado usando el acoplamiento DMAP convencional, dando el 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((4'-N,N-dietilamino)anilina)aminocarbonil]pirazol. EMBR (NH₃-Cl): 374 (M+H), 747 (2 M+H);

ES 2 331 860 T3

¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,59 (d, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,02 (t, 6H).

Parte B

5 *Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)aminocarbonil]pirazol*

10 La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte B en la benzamidina mediante el imidato de etilo convirtió 0,24 g del benzonitrilo en bruto en 0,256 g de la sal bis-TFA de la benzamidina después de purificación por HPLC. EMBR (ES⁺): 391 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): Calc: 391,224635 Masa: 391,224109, también se aislaron 0,017 g de la benzamida durante la purificación por HPLC. EMBR (IEN⁺): 392 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): calc: 392,208650 Masa: 392,207700.

15 Ejemplos 146 y 147

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol (Ejemplo 146)

y

20 *1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol (Ejemplo 147)*

Parte A

25 *Preparación de 4-N-formilaminonitrobenceno*

Se trataron 0,69 g de 4-aminonitrobenceno con anhídrido acético fórmico en THF a 0°C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se puso a alto vacío, dando el producto en bruto. EMBR (NH₃-Cl): 184 (M+NH₄).

30 *Parte B*

Preparación de 4-(1-tetrazolil)nitrobenceno

35 Se preparó una solución del compuesto anterior, 2,63 g de trifenilfosfina, 1,15 g de TMS azida y 1,75 g de reactivo de DEAD en THF. Se dejó en agitación durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron, dando el producto en bruto que se purificó mediante una técnica cromatográfica convencional. EMBR (NH₃-Cl): 209 (M+NH₄). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,35 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,20 (d, 2H).

40 *Parte C*

Preparación de 4-(1-tetrazolil)anilina

45 Se trató 4-(1-tetrazolil)nitrobenceno con paladio al 10% sobre carbono en metanol y se puso en una atmósfera de 275,79 kPa (40 psi) de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un elemento de filtro de celite de 2,54 cm (1 pulgada) y el filtrado se concentró, dando el producto en bruto. EMBR (NH₃-Cl): 162 (M+H), 179 (M+NH₄), ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 9,79 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,67 (d, 2H).

50 *Parte D*

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol

55 El cloruro de ácido de pirazol se generó por el procedimiento convencional y se acopló con 0,26 g de 4-(1-tetrazolil)anilina usando el acoplamiento DMAP convencional, dando el 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol. Este material en bruto se usó directamente.

Parte E

60 *Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol*

La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte D en la benzamidina mediante el imidato de etilo convirtió el benzonitrilo en bruto en 0,014 g de la sal TFA de la benzamidina después de la purificación por HPLC. EMBR (ES⁺): 388 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): Calc: 388,163431 Masa: 388,165343. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,79 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,40 (s a, 2H), 8,99 (s a, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,77 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 2,31 (s, 3H). 0,007 g de la benzamida se aislaron también durante HPLC purificación. EMBR (IEN⁺): 799 (2 M+Na) 777 (2 M+H) EMAR (NH₃-Cl): calc: 389,147447 Masa: 389,149952; ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,77 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (m, 6H), 7,51 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).

ES 2 331 860 T3

Ejemplos 148, 149 y 150

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-acetilpiperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol,

5 *1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-terc-butiloxicarbonilpiperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol*

y

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-piperizin-1-il-fenil)aminocarbonil]pirazol

10

Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-terc-butiloxicarbonilpiperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol

15 El cloruro de ácido de pirazol se generó mediante el procedimiento convencional y se acopló con 0,23 g de 4-(N-boc-piperizina)anilina (que se puede preparar fácilmente a partir de 1-(4-nitrofenil)piperazina) disponible en el mercado usando el acoplamiento de DMAP convencional, dando el 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-N-terc-butiloxicarbonilpiperizina-1-fenil)aminocarbonil]pirazol en bruto. El producto en bruto se purificó mediante una técnica cromatográfica convencional. EMBR (NH₃-Cl): 487 (M+H) ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,60 (s, 1H), 7,90 (s, 20 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 3,41 (complejo, 4H), 3,01 (complejo, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Parte B

25 *Preparación de 1-(3-amidoximafenil)-3-metil-5-[(4'-(N-terc-butiloxicarbonilpiperizin-1-il)fenil)amino-carbonil]pirazol*

30 Se trataron 0,29 g de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-N-terc-butiloxicarbonilpiperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol con 0,15 g de clorhidrato de hidroxilamina y 0,11 g de carbonato sódico en etanol/agua. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se trató con lavados acuosos y los extractos orgánicos resultantes se secaron y se concentraron al vacío, dando la amidoxima en bruto.

Parte C

35 *Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-terc-butiloxicarbonilpiperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol y 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-acetilpiperazin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol*

40 La amidoxima en bruto se trató con ácido acético y anhídrido acético durante 0,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono y se colocó en un hidrogenador Parr a 344,74 kPa (50 psi) durante 4 h. Se pasó a través de un elemento de filtro de celite de 2,54 cm (1 pulgada) y el filtrado se concentró, dando la benzamidina en bruto. Se purificó mediante la técnica de HPLC convencional. El compuesto N-acetilo EMBR (ES⁺): 446 (M+H, 100) EMAR (FAB⁺): calc. 446,230448 Masa: 446,231327 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,33 (s, 1H), 9,39 (s a, 2H), 9,04 (s a, 2H), 7,90 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,02 (M, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). Se aisló 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-N-acetilpiperazin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol en forma de un subproducto junto con el compuesto N-boc EMBR (ES⁺): 504 (M+H). EMAR (NH₃-Cl): calc.-504,272313 Masa: 504,272536 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,34 (s, 1H), 9,38 (s a, 2H), 9,05 (s a, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 3,42 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

50 Parte D

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-piperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol

55 Se trataron 0,043 g de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-N-terc-butiloxicarbonilpiperizin-1-fenil)aminocarbonil]pirazol con TFA a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando el producto en bruto. El material en bruto se purificó mediante la técnica convencional de HPLC. EMBR (ES⁺): 404 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): calc. 404,219884 Masa: 404,221193 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,36 (s, 1H), 9,39 (s a, 2H), 9,18 (s a, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 6,92 (m, 3H), 3,22 (m, 8H), 2,29 (s, 3H).

60

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 151

1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-((4'-ciclohexilfenil)aminocarbonil)pirazol

5 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-((4'-ciclohexilfenil)aminocarbonil)pirazol

10 Se convirtieron 0,25 g de ácido N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-carboxílico en su cloruro de ácido correspondiente mediante un procedimiento convencional y se hicieron reaccionar con 0,15 g de 4-ciclohexilaminilina en presencia de DMAP en cloruro de metileno, produciendo el compuesto del título después del tratamiento y la purificación mediante una técnica cromatográfica convencional. EMBR (ES⁺): 461 (M+Na⁺), 899 (Na dímero+), ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50-(d, 2H), 7,15 (d, 2H), 2,41 (complejo, 1H). 1,70 (complejo, 5H), 1,25 (complejo, 5H).

15

Parte B

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-((4'-ciclohexilfenil)aminocarbonil)pirazol

20 El derivado ciano se convirtió en el derivado de amidino mediante la amidoxima como se ha descrito previamente. La amidoxima se redujo para dar la benzamidina por conversión en el acetato correspondiente mediante ácido acético/anhídrido acético y reducción catalítica con paladio al 10% sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno, también como se ha descrito previamente. El producto en bruto se purificó mediante la técnica de HPLC convencional, dando la sal TFA. EMBR (ES⁺): 456 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): calc. 456,199783 Masa: 456,201120. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,62 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,16 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 2,41 (complejo, 1H), 1,69 (complejo, 5H), 1,25 (complejo, 5H).

25

Ejemplo 152

30

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-clorofenil)aminocarbonil]pirazol

Parte A

35 *Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-clorofenil)aminocarbonil]pirazol*

40 Se convirtió ácido N-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-carboxílico en su cloruro de ácido correspondiente mediante un procedimiento convencional. Se hicieron reaccionar 0,30 g del cloruro de ácido con 0,26 g de 2-cloro-4-morfolinoanilina disponible en el mercado en presencia de DMAP en cloruro de metileno, produciendo el producto después del tratamiento y la purificación mediante una técnica de cromatográfica convencional. EMBR (ES⁺): 422 (M+H), ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,57 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 2,41 (complejo, 1H), 1,70 (complejo, 5H), 1,25 (complejo, 5H).

45

Parte B

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-clorofenil)aminocarbonil]pirazol

50 El derivado de ciano se convirtió en el derivado amidino mediante la amidoxima como se ha descrito previamente. La amidoxima se redujo para dar la benzamidina por conversión en el acetato correspondiente mediante ácido acético/anhídrido acético y reducción catalítica del acetato con paladio al 10% sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno, también como se ha descrito previamente. El producto en bruto se purificó mediante la técnica de HPLC convencional, dando la sal bis-TFA. EMBR (ES⁺): 439 (M+H) EMAR (NH₃-Cl): calc. 439,164927 encontrado 439,163814 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,54 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,06 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 3,69 (t, 4H), 2,88 (t, 4H), 2,46 (m, 3H).

55

Ejemplo 153

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol, sal del ácido trifluoroacético

60

Parte A

Preparación de N-(3-cianofenil)glicina de etilo

65

A una solución de 15,11 g (128 mmol) de 3-aminobenzonitrilo en 200 ml de DMF en una atmósfera de N₂ se le añadieron 23,50 g (141 mmol) de bromoacetato de etilo y 14,95 g (141 mmol) de carbonato sódico anhidro. La mezcla se calentó a 70°C durante 5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (500 ml) y la mezcla

ES 2 331 860 T3

se agitó vigorosamente hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió, se lavó con 100 ml de agua y después se secó al vacío, dando 19,97 g (76%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo anaranjado. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,26 (t, 1H); 7,03 (d, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,79 (s, 1H); 4,53 (s a, 1H); 4,03 (c, 2H); 3,92 (d, 2H); 1,21 (t, 3H).

5

Parte B

Preparación de N-(3-cianofenil)glicina

10 A una solución de 17,00 g (83,2 mmol) de N-(3-cianofenil)glicina de etilo en 100 ml de THF en una atmósfera de N₂ se le añadieron 3,67 g (87,4 mmol) de hidróxido de litio monohidrato en 20 ml de agua. Después de 15 horas, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 3 y se formó un precipitado. El sólido se recogió, se lavó con 100 ml de agua y después se secó al vacío, dando 14,15 g (97%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,28 (dt, 1H); 7,05 (dd, 1H); 6,83 (dd, 1H); 6,82 (d, 1H); 4,00 (s, 2H).

15

Parte C

Preparación de N-(3-cianofenil)-N-nitrosoglicina

20 Se añadió nitrito sódico (5,54 g, 80,3 mmol) en 15 ml de agua a una suspensión de N-(3-cianofenil)glicina (14,15 g, 80,3 mmol) en 65 ml de agua en una atmósfera de N₂. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 3 y se formó un precipitado. El sólido se recogió, se lavó con 50 ml de agua y después se secó al vacío, dando 16,06 g (98%) del compuesto deseado en forma de un sólido de color gris. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 13,22 (s a, 1H); 8,10 (dd, 1H); 7,99 (ddd, 1H); 7,87 (dd, 1H); 7,72 (t, 1H); 4,78 (s, 2H).

25

Parte D

Preparación de 1-(3-cianofenil)-4-oxi-1,2,3-oxadiazol

30

Se disolvió N-(3-cianofenil)-N-nitrosoglicina (6,97 g, 34 mmol) en 32 ml de anhídrido acético y se calentó a 70°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se vertió en 200 ml de hielo-agua. Después de agitar durante 30 minutos para descomponer el exceso de anhídrido acético, la mezcla de reacción se filtró, produciendo 5,99 g (94%) de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4, 1H), 7,99 (d, J = 7,7, 1H), 7,82 (dd, J = 8,4, 7,7, 1H), 6,81 (s, 1H).

35

Parte E

Preparación de 1-(3-cianofenil)-4-oxi-5-metiltio-1,2,3-oxadiazol

40

Se disolvió 1-(3-cianofenil)-4-oxi-1,2,3-oxadiazol (1,48 g, 7,9 mmol) en 30 ml de DMSO seco y se enfrió a 0°C. Se añadió muy lentamente cloruro de acetilo (1,25 g, 15,9 mmol) mediante una jeringa por debajo de la superficie del líquido en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de Et₂O y se lavó dos veces con 25 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. Después se lavó tres veces con 25 ml de agua para retirar el DMSO. El extracto orgánico se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío, dando 1,5 g de un sólido de color rojo que se usó sin purificación adicional. EM (NH₃-Cl) m/z 234,0 (M+H).

45

Parte F

50

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metiltio-pirazol-5-carboxilato de metilo

Se disolvieron 1-(3-cianofenil)-4-oxi-5-metiltio-1,2,3-oxadiazol en bruto (0,95 g, 3,90 mmol) y propionato de metilo (3,28 g, 39,1 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ y el recipiente de reacción de cuarzo se purgó con N₂. La mezcla de reacción se irradió en un reactor fotoquímico Rayonet RPR-100 durante 14 horas. El producto en bruto se concentró al vacío y después cromatografió con EtOAc al 20%/hexanos sobre sílice, produciendo 0,34 g (32%) de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,77 (t, J = 1,8, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,57 (t, J = 8,1, 1H); 6,94 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 2,57 (s, 3H).

55

Parte G

60

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(tiometil)pirazol

Se suspendió 4-amino-2'-metilsulfonyl-[1,1']bifenilo (65,7 mg, 0,216 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron lentamente 0,51 ml de una solución 2 M de trimetilaluminio en heptano mediante una jeringa. La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se le añadió 1-(3-cianofenil)-3-metiltio-pirazol-5-carboxilato de metilo (56,2 mg, 0,206 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas más. El reactivo de aluminio se interrumpió mediante la adición cuidadosa de HCl 1 N hasta pH 2. Después, la mezcla de reacción

65

ES 2 331 860 T3

se extrajeron tres veces con 10 ml de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó. Se obtuvo el producto deseado (83 mg, al 74%) después de la cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 30%/hexano. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,16 (dd, J = 7,7, 1,5, 1H); 7,84 (s a, 1H); 7,84 (t, J = 1,8, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,70-7,46 (m, 8H); 7,50 (d, J = 8,8, 2H); 7,25 (d, J = 7,5, 1H); 6,81 (s, 1H); 2,62 (s, 3H).

Parte H

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Se disolvió 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(tiometil)pirazol (83 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de metanol y 10 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se burbujeó gas HCl durante 30 minutos para saturar la solución. La mezcla se cerró herméticamente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 14 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el sólido resultante se usó en la siguiente etapa.

El imidato formado anteriormente se añadió a 0,15 g (1,6 mmol) de carbonato de amonio y 10 ml de metanol. La mezcla se dejó en agitación en una atmósfera de N₂ durante 14 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. La benzamidina en bruto se purificó por HPLC (de fase inversa C18) eluyendo con TFA al 0,5% en H₂O/CH₃CN, dando 64 mg (84%) de la sal deseada. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,66 (s, 1H); 9,41 (s a, 2H); 8,97 (s a, 2H); 7,96 (m, 2H); 7,79-7,66 (m, 7H); 7,63 (d, J = 9,0, 2H); 7,56 (t, J = 6,6, 1H); 7,33 (d, J = 9,0, 2H); 7,27 (m, 1H); 7,19 (s, 1H); 2,55 (s, 3H). EMAR 507,1268 (M+H).

Ejemplos 154 y 155

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfinil)pirazol, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 154)

y

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonyl)pirazol, sal del ácido trifluoroacético (Ejemplo 155)

A una solución de 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol, sal del ácido trifluoroacético (54 mg, 0,11 mmol) en 10 ml de metanol se le añadió Oxone[®] (66 mg, 0,11 mol) y la reacción se agitó durante 14 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El sulfóxido en bruto se purificó por HPLC (de fase inversa C18) eluyendo con TFA al 0,5% en H₂O/CH₃CN, dando 22 mg (38%) de la sal deseada. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,84 (s, 1H); 9,43 (s a, 2H); 9,00 (s a, 2H); 8,00 (s, 1H); 7,99 (m, 1H); 7,87 (m, 2H); 7,75 (m, 2H); 7,65 (d, J = 9,6, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,34 (d, J = 8,4, 2H); 7,27 (m, 3H); 2,99 (s, 3H). EMAR 523,1220 (M+H). Otro producto, la sulfona, (28 mg, al 47%), se aisló a partir de la columna. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,89 (s, 1H); 9,52 (s a, 2H); 9,09 (s a, 2H); 8,09 (s, 1H); 8,06 (d, J = 7,3, 1H); 7,98 (m, 2H); 7,86 (s, 1H); 7,84 (t, J = 9,0, 1H); 7,72 (d, J = 8,8, 2H); 7,64 (m, 2H); 7,41 (d, J = 8,4, 2H); 7,33 (m, 3H); 3,45 (s, 3H). EMAR 539,1175 (M+H).

Ejemplo 158

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-ciclopentiloxifenil)aminocarbonil]-3-metil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

El protocolo de acoplamiento convencional de 4-ciclopentiloxi-anilina (obtenido mediante el desplazamiento de 4-fluoronitrobenzoceno con el anión del ciclopentanol, seguido de reducción catalítica (Pd al 10%/C) en metanol) con el cloruro de ácido obtenido a partir de ácido N-1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-carboxílico produjo el precursor de amida en forma de un aceite de color amarillo pálido; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,79 (s a, 1H), 7,75-7,50 (m, 7H), 6,95 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,75 (m, 1H). 1,95-1,70 (m, 6H), 1,60 (m a, 2H), 2,30 (m, 3H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 387 (M+H, 100).

Parte B

El compuesto del título se obtuvo en forma de cristales incoloros después de la purificación (mediante técnicas convencionales) siguiendo la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional. ¹H RMN (DMSO, d₆) δ: 10,39 (s, 1H), 9,42 (s a, 2H), 9,05 (s a, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,82-7,68 (cp, 3H), 7,71 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,77 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,84-1,59 (cp, 8H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 404,2 (M+H, 100).

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 159

1-(3-amidinofenil)-5-[(3-((pirid-2-il)metilamino)fenil)aminocarbonil]-3-metil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

5 Parte A

El acoplamiento convencional de 3-((pirid-2-il)metilamino)anilina [obtenida en una secuencia de dos etapas (condensación y reducción) a partir de 3-nitroanilina y 2-piridilcarboxaldehído produjo el derivado bis anilina deseado; ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,58 (d, J = 5,13, 1H); 7,67 (t, J = 7,69, 1H); 7,35 (d, J = 7,69, 1H); 7,19 (m, 1H); 6,99 (t, J = 7,69, 10 8,06, 1H); 6,14 (m, 2H); 6,01 (m, 1H); 4,66 (d a, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,56 (d a, 2H) ppm; Análisis del espectro de masas (NH₃-Cl) 200 (M+H, 100)].

Con el cloruro de ácido obtenido a partir de ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol-5-carboxílico se produjo el precursor de benzonitrilo acoplado que se sometió después a la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional, 15 produciendo el compuesto benzamidina deseado en forma de cristales incoloros; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,28 (s, 1H); 9,42 (s, 2H); 9,08 (s, 2H); 8,58 (d, J = 4,39, 1H); 7,83 (m, 3H); 7,72 (m, 2H); 7,46 (d, J = 8,06, 1H); 7,40 (t, J = 5,49, 6,59, 1H); 7,01 (m, 3H); 6,88 (d, J = 8,05, 1H); 6,34 (d, J = 8,06, 1H); 4,39 (s, 2H); 2,31 (s, 3H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 426,1 (M+H, 100); EMAR para C₂₄H₂₄N₇O 426,204234 (calc.), 20 426,201998 (obs.).

Ejemplo 160

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol

25 Parte A

Preparación de N-(4-nitrofenil)imidazol

30 Se hidrogenó 4-imidazol-nitrobenceno (5 g) (Pd al 10%/C) en 200 ml de metanol durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el disolvente se evaporó, produciendo 3,99 g del producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa. Análisis del espectro de masas (H₂O-GC/EM): 160 (M+H, 100).

35 Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol

Después, el producto de la parte A se acopló a ácido 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-carboxílico mediante la metodología del cloruro de ácido que se ha descrito previamente, produciendo la amida deseada que se purificó después 40 por técnicas convencionales de HPLC en fase inversa, produciendo el material deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,73 (s, 1H) 9,35 (s a, 1H) 8,13 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 7,90-7,60 (complejo, 8H) 7,0 (s, 1H) 2,30 (s, 3H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 369 (m+H, 100); EMAR calc. Masa 369,146384; encontrado 369,145884.

45 Parte C

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol

Después, el producto de la parte B se sometió a la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional, 50 produciendo después la benzamidina deseada de la purificación por HPLC. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,65 (s, 1H) 9,40 (s a, 2H) 9,00 (s a, 2H) 8,19 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,80-7,55 (complejo, 8H) 7,06 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 2,30 (s, 3H) ppm; análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 386 (M+H, 100). EMAR (FAB), calc. Masa 386,172933; encontrado 386,173388.

55 Ejemplo 161

1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-[(4'-(N-morfolino)-3-clorofenil)aminocarbonil]pirazol

60 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-[(4'-(N-morfolino)-3-clorofenil)aminocarbonil]pirazol

El acoplamiento convencional de 2-cloro-4-morfolinoanilina disponible en el mercado con ácido N-(3-cianofenil)- 65 3-trifluorometil-pirazol-5-carboxílico mediante su cloruro de ácido en condiciones convencionales produjo el producto acoplado deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,66 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,70 (complejo, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 3,70 (m, 4H), 2,90 (m, 4H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 476 (M+H, 100).

ES 2 331 860 T3

Parte B

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-((4'-N-morfolino)-3-clorofenil)aminocarbonilpirazol

5 El compuesto ciano de la parte A se convirtió en el derivado de amidino mediante la amidoxina como se ha descrito previamente. La amidoxima se redujo, dando el compuesto del título (acético ácido/anhídrido acético y reducción catalítica del acetato con paladio al 10% sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno) como se ha descrito previamente. El producto en bruto se purificó mediante la técnica convencional de HPLC, produciendo el compuesto deseado en forma de su sal bis-TFA. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,73 (s, 1H) 9,41 (s a, 2H) 9,09 (s a, 2H) 7,98 (s, 1H) 10 7,89 (m, 2H) 7,73 (complejo, 3H) 7,50 (d, 1H) 7,14 (d, 1H) 3,69 (complejo, 4H) 2,89 (complejo, 4H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 493 (M+H, 100); EMAR (FAB⁺): calc. 493,136662, obs. 493,136951.

Ejemplo 162

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-pirrolidinocarbonil)-3'-clorofenil)aminocarbonil]pirazol

Parte A

Preparación de 4'-pirrolidinocarbonil-3-cloronitrobeneno

A una solución en diclorometano de ácido 4-nitro-3-clorobenzoico (1,61 g) se le añadieron N-metilmorfolina (1,93 ml) y cloroformiato de isobutilo (1,04 ml) seguido de la adición de pirrolidina (0,67 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La concentración de la mezcla de reacción seguido del tratamiento acuoso y la extracción con acetato de etilo produjeron el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente reacción. EMBR (NH₃-Cl): 255 (m+H).

Parte B

Preparación de 4'-(pirrolidinocarbonil)-3-cloroanilina

Se trató 4'-(pirrolidinocarbonil)-3-cloronitrobeneno en bruto con una cantidad catalítica de paladio al 10% sobre carbono en 20 ml de metanol y se puso en una atmósfera de 68,95 kPa (10 psi) de hidrógeno durante 15 h. Se pasó a través de un elemento de filtro de Celite de 2,54 cm (1 pulgada) y el filtrado se concentró. El residuo se lavó con acetato de etilo y porciones de 3 x 20 ml de HCl 1,0 M, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. Se recristalizó en cloruro de metileno/metanol, produciendo 1,80 g de 4'-carboxamidopirrolindino-3-cloroanilina cristalina. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 6,94 (d, 1H, J = 8,42), 6,55 (d, 1H, J = 1,83), 6,47 (dd, 1H, J = 8,43, J = 7,69), 3,36 (t, 2H, J = 6,23, J = 6,95), 3,09 (t, 2H, J = 6,22, J = 6,23), 1,78 (m, 4H) ppm; Análisis del espectro de masas (NH₃-Cl): 225 (m+H, 100).

Parte C

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(pirrolidinocarbonil)-3-clorofenil)]aminocarbonilpirazol

45 El acoplamiento convencional del producto de la parte B con el derivado de cloruro de ácido del cloruro de ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-pirazol 5-carboxílico produjo el producto de acoplamiento deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,71 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,42 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,80 (m, 4H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 434 (M+Na, 100).

Parte D

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(pirrolidinocarbonil)-3-clorofenil)aminocarbonil]pirazol

55 Después, el producto de benzonitrilo de la parte C se convirtió en la benzamidina deseada mediante las condiciones convencionales que se han descrito previamente. La purificación por HPLC de fase inversa produjo el compuesto del título en forma de su sal de trifluoro-acetato. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,73 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 9,04 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,41 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (m, 4H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 451 (M+H, 100). 60 EMAR (IQ): obs. 451,164788 calc. 451,164927.

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 163

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolinocarbonil)-3-clorofenil)aminocarbonil]pirazol

5 Parte A

Preparación de 4-(N-morfolinocarbonil)-3-cloronitrobenzono

10 A una solución en diclorometano de cloruro de 4-nitrobenzoílo (2,41 g) se le añadió morfolina (3,40 ml) en 75 ml de cloruro de metileno a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 20 h y después se diluyó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó; se lavó con agua (50 ml) y HCl 1,0 M (50 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Análisis del espectro de masas (NH₃-Cl): 237 (m+H, 100). Después, el producto obtenido anteriormente se sometió a reducción catalítica (paladio al 10% sobre carbono en 60 ml de metanol y se puso en una atmósfera de 413,69 kPa (60 psi) de hidrógeno durante 3 h), se filtró a través de un elemento de filtro de celite y se evaporó, produciendo el derivado de anilina deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 7,09 (d, 2H), 6,50 (d, 2H), 3,54 (t, 4H), 3,44 (t, 4H), 3,29 (s, 2H) ppm; Análisis del espectro de masas (NH₃-Cl): 207 (m+H, 100).

20 Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolinocarbonil)-3-clorofenil)aminocarbonil]pirazol

25 El acoplamiento convencional del producto de la parte A con el cloruro de ácido obtenido a partir de ácido N-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-carboxílico seguido del tratamiento habitual produjo el producto deseado después de la cromatografía en columna sobre gel de sílice (aceite); ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,63 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,69), 7,75 (dd, 1H, J = 8,06, J = 8,06), 7,70 (d, 2H, J = 8,42), 7,63 (t, 1H, J = 7,69, J = 8,05), 7,37 (d, 2H, J = 8,06), 6,98 (s, 1H), 3,28 (d, 8H, J = 6,96), 2,28 (s, 3H); Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 438 (M+Na), 416 (M+H, 100).

30 Parte C

Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolinocarbonil)fenil)aminocarbonil]pirazol

35 La conversión convencional del producto de la parte B en la benzamidina produjo el producto deseado después de la purificación por HPLC de fase inversa. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 10,66 (s, 1H), 9,38 (s a, 2H), 9,04 (s a, 2H), 7,90 (d, 1H, J = 9,52), 7,78 (d, 1 H, J = 7,33), 7,73-7,62 (complejo, 4H), 7,37 (d, 2H, J = 8,42,) 7,00 (s, 1H), 3,55-3,46 (complejo, 8H), 2,30 (s, 3H). Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 433 (M+H, 100); EMAR obs. 433,199045; calc. 433,198814.

40 Ejemplo 164

1-(3-Cianofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, ácido trifluoroacético

45 Se acopló ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-pirazol-5-il carboxílico (0,5 g, 1,8 mmol) con 4-imidazoil anilina (0,3 g, 1,8 mmol) mediante condiciones convencionales y se purificó por HPLC, produciendo 0,67 g (71%) de producto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,99 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,89 (s+d, J = 8,79 Hz, 3H), 7,80 (m, 4H) ppm; EMAR 423,118119 (calc.), 423,116015 (obs.); Análisis calculado para C₂₁H₁₃F₃N₆O (TFA): C: 51,50,H: 2,63,N: 15,67, encontrado C: 51,52,H: 2,71,N: 15,49.

Ejemplo 165

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, ácido trifluoroacético

55 Se sometió 1-(3-cianofenil)-5-[(4'-imidazol-1-ilfenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol a la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional y se purificó en condiciones convencionales, produciendo la amidina del título (79%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,02 (s, 1H), 9,46 (s, 1,5H), 9,42 (s, 1H), 9,22 (s, 1,5H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (t, J = 7,69 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ppm; EMAR 440,144668 (calc.), 440,144557 (obs.); Análisis calculado para C₂₁H₁₆F₃N₇O (TFA) 2 (H₂O) 1: C: 43,81, H: 2,94, N: 14,30, encontrado C: 43,76, H: 2,70, N: 13,95.

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 167

1-(3'-Aminocarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]-3-metil-pirazol

5 La amida del título se aisló mediante la reacción de Pinner por protocolos de separación por HPLC. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,63 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 2,19, 7,32 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,53 (m+d, J = 7,33 Hz, 3H), 7,44-7,26 (m, 6H), 7,21 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,33 (s, 3H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 497 (M+Na, 100) 433 (M+H).

10 Ejemplo 168

1-(3-amidinofenil)-5-[4'-(pirrolidinmetil)fenil]aminocarbonil]-3-metil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

15 El acoplamiento convencional de 4-(pirrolidinometil)anilina con el cloruro de ácido obtenido a partir de ácido 1-(3-cianofenil)-3-metilpirazol-5-carboxílico produjo el precursor de benzonitrilo acoplado que después se sometió a la secuencia de reacción de amidina de Pinner convencional, produciendo después de la purificación del compuesto del título en forma de cristales incoloros; ¹H RMN (DMSO) δ: 10,69 (s, 1H); 9,42 (s, 2H); 9,20 (s, 2H); 7,96 (s, 1H); 7,84 (m, 1H); 7,75-7,68 (m, 4H); 7,48 (d, 2H, J = 8,79); 7,04 (s, 1H); 4,31 (m, 2H); 3,35 (d a, 2H); 3,05 (d a, 2H); 2,34 (s, 3H); 2,05 (d a, 2H); 1,85 (d a, 2H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 403 (M+H, 100); EMAR encontrado para C₂₃H₂₇N₆O 403,224635 (calc.), 403,222719 (obs.).

Ejemplo 169

25 *1-(3-aminofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol*

Parte A

30 A clorhidrato de 3-nitrofenilhidrazina disponible en el mercado (1,00 g, 5,27 mmol) en 15 ml de etanol absoluto se le añadió 1,1,1-tricloro-4-metoxi-3-penten-2-ona (1,15 g, 5,27 mmol) y la reacción se llevó a la temperatura de reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos. La primera fracción a eluir fue el (3-nitrofenil)-3-metil-5-pirazol carboxilato de etilo deseado. EM (ES⁺) 276,1 (M+H)⁺ (100%). El éster (110 mg, 0,400 mmol) se acopló con (2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amina (122 mg, 0,400 mmol) usando el procedimiento de Weinreb con trimetilaluminio. Después de la TLC preparativa (eluyente acetato de etilo al 50%/hexanos), se aislaron 178,2 mg (rendimiento del 83%) de 1-(3-nitrofenil)-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol en forma de un sólido incoloro. EM (ES⁺) 551,24 (M+NH₄)⁺ (30%); 556,18 (M+Na)⁺ (100%).

40 Parte B

El producto de la parte A de 170,5 mg (0,320 mmol) se calentó a reflujo en 5 ml de ácido trifluoroacético durante 12 h. La TLC preparativa (eluyente metanol al 10%/cloroformo) produjo 1-(3-nitrofenil)-3-metil-5-[(2'-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol en forma de un sólido incoloro. EM (ES⁺) 478,23 (M+H)⁺ (30%); 500,21 (M+Na)⁺ (100%). EMAR (FAB⁺) (M+H)⁺: calc. 478,118516; encontrado 478,117673.

45 Parte C

El producto de la parte B de 64,3 mg (0,135 mmol) se sometió a hidrogenación catalítica (Pd al 5%/C en etanol en una atmósfera de nitrógeno), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,08 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61-7,30 (m, 8H), 7,13 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,72 (m, 3H), 2,33 (s, 3H). EM (IEN⁺): 448,11 (M+H)⁺ (35%); 470,16 (M+Na)⁺ (100%). EMAR (FAB⁺) (M+H)⁺: calc. 448,144337; encontrado 448,144965.

Ejemplo 171

55 *1-(3-amino-4'-clorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 169. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,08 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,07-7,23 (m, 8H), 6,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 8,43, 2,56 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H). EM (ES⁺) 482,0 (M+H)⁺ (80%); 484,0 (30%); 504,0 (M+Na)⁺ (100%); 506,0 (40%).

Ejemplo 172

65 *1-(3-amino-4'-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol*

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 169. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,14-8,03 (m, 2H), 7,58-6,74 (m, 11H), 2,47 (s, 3H). EM (ES⁺) 466,0 (M+H)⁺ (5%); 488,0 (M+Na)⁺ (100%).

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 173

1-(3-amino-4'-metoxifenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 169. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,10 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 7,63-7,31 (m, 7H), 6,89-6,72 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). EM (ES⁺) 478,1 (M+H)⁺ (25%); 500,0 (M+Na)⁺ (100%).

10 Ejemplo 174

1-(3-amino-4'-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

15

Preparación de 1-(3-nitro-4-clorofenil)-5-carboetoxitetrazol

- 20 Se disolvió 4-cloro-3-nitroanilina (10,36 g, 60 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). Se añadió trietilamina (10 ml, 70 mmol) seguido de cloruro etiloxalilo (6,8 ml, 60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 15 min. Se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera. La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre MgSO₄ y se concentró, dando un sólido de color amarillo claro (15,53 g).

- 25 La amida anterior (5,5 g, 20,2 mmol) se calentó a reflujo durante 4 h con una solución de trifetilfosfina (7,87 g, 30 mmol) en 100 ml de CCl₄ (la solución se agitó a 0°C durante 15 min antes de que se añadiera la amida). La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró, dando un sólido. Después, éste se disolvió en 100 ml de CH₃CN y se le añadió NaN₃ (1,31 g, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 12 h. El disolvente se retiró. El sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂), produciendo 3,19 g del producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 1,35 (t, 3H); 4,42 (c, 2H); 7,50-7,70 (m, 2H); 8,10 (s, 1H). EM (DCI-NH₃) 315 (M+NH₄)⁺.

30

Parte B

Preparación de 1-(3-nitro-4-clorofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol

35

- 40 Se disolvió 2'-t-butilaminosulfonyl-4-amino-[1,1']-bifenilo (1,33 g, 4,37 mmol) en 40 ml de CH₂Cl₂ anhidro y se añadió lentamente trimetilaluminio (11 ml de solución 2 M en heptano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 15 min. Después, se añadió una solución de material de la parte A (1,30 g, 4,37 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante 18 h. La mezcla de reacción se interrumpió cuidadosamente con HCl 1 N. La misma se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera. Después, la solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂), dando 1,5 g del producto deseado. EM (IEN) 554,1 (M-H)⁺.

45

Parte C

Preparación de 1-(3-nitro-4-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol

- 50 El material de la Parte B (1,5 g, 2,7 mmol) y ácido trifluoroacético (20 ml) se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂ durante una noche. El ácido trifluoroacético se retiró y se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/CH₂Cl₂), produciendo 0,72 g del producto deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,25 a 8,20 (m, 11H); 8,69 (s, 1H); 11,55 (s, 1H). EM (IEN) 497,9; 499,9 (3:1) (M-H)⁺.

55

Parte D

Preparación de 1-(3-amino-4-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

55

- 60 El material de la parte C (0,72 g, 1,44 mmol) se disolvió en EtOAc (30 ml). Se añadió SnCl₂·2H₂O (2,59 g, 11,52 mmol). La mezcla de reacción se llevó a la temperatura de reflujo durante 1 h y después se enfrió a la temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla hasta pH 8,0. La mezcla se repartió entre fase de EtOAc y de NaHCO₃. La fase de EtOAc se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El sólido se disolvió en CH₃CN/TFA y se purificó por HPLC en fase inversa, dando 300 mg del producto deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 6,80 a 8,00 (m, 11H); 11,40 (s, 1H). EM (DCI-NH₃) 470,0 (M+H)⁺.

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 175

1-(3-amino-4'-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

5 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 171. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 6,80 a 8,40 (m, 10H); 11,70 (s, 1H). EM (IEN) 471,20 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 176

1-(3-amino-4'-metoxifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

15 El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 174. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 6,80 a 8,05 (m, 11H); 11,15 (s, 1H). EM (IEN) 466,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 177

20 *1-(3-aminoetilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)pirid-2-il]aminocarbonil]-3-metilpirazol, ácido trifluoroacético*

Parte A

25 Se disolvió 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-pirazol-carboxilato de etilo (2,7 g, 10,58 mmol) en metanol (50 ml). A esta solución se le añadieron ácido acético glacial (2 ml) y paladio al 10% sobre carbono (cat). La mezcla de reacción se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante 12 h, se filtró sobre celite y se evaporó, dando la sal de la bencilamina en bruto. Sin purificación adicional, la amina en bruto se convirtió en el derivado de carbobenciloxi por tratamiento con CBzCl en una solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron, dando el producto en bruto (se obtuvieron 2,15 g). El aceite se hidrolizó después con LiOH (0,22 g, 5,5 mmol) en THF acuoso durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (500 ml) y los productos que no habían reaccionado se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase acuosa se acidificó cuidadosamente (HCl 1 N) seguido de la extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se evaporó, dando el ácido puro (1,23 g); IEN (-vo) 362 (M-H, 100).

35 Parte B

40 El acoplamiento convencional (TBTU, trietilamina en THF anhidro) del producto de la parte A con 2-amino-5-(2'-terc-butilaminosulfonilfenil)piridina produjo el derivado de amida deseado que se deshidrogenó (Pd al 10%/C, metanol, globo) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se evaporó, dando un aceite de color amarillo pálido. El producto deseado se obtuvo en forma de cristales incoloros después de la purificación mediante técnicas convencionales en fase inversa; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,35 (d, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,63 (t, 2H), 7,77-7,37 (m, 6H), 7,06 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 463,3 (M+H, 100).

Ejemplo 178

50 *1-(3-aminometil-4'-metilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

55 Se preparó 1-(3-ciano-4-metilfenil)-3-metil-5-pirazol-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros siguiendo el protocolo convencional de reacción de condensación que se ha analizado previamente (3-ciano-4-metilfenil-hidrazina y 2-(N-(metoxi)imino)-4-oxopentanoato de etilo en ácido acético). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,68 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,24 (c, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,27 (t, 3H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN (270 (M+H, 100).

60 Parte B

65 El acoplamiento convencional de Weinreb del producto de la parte A con 1-amino-2'-terc-butilaminosulfonil-bifenilo produjo el producto acoplado deseado. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,30 (s a, 1H), 8,13 (d a, 1H), 7,78-7,23 (m, 10H), 6,78 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,01 (s, 9H) ppm; análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 550 (M+Na, 100).

ES 2 331 860 T3

Parte C

El producto de la parte B se hidrógeno después a 344,74 kPa (50 psi) en metanol ácido como se ha descrito previamente, después se trató con TFA (puro) y se purificó por cromatografía de fase inversa convencional, produciendo el compuesto del título en forma de cristales incoloros. ¹H RMN (DMSO, d₆) δ: 10,6 (s, 1H), 8,14 (s a, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 4,07 (d a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 476 (M+H, 100).

10 Ejemplo 179

1-(3-aminometil-4'-fluorofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

15 La bencilamina del título se obtuvo a partir de 3-ciano-4-fluorofenilhidrazina mediante los procedimientos que se han descrito previamente. ¹H RMN (DMSO, d₆) δ: 8,25 (s a, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,23 (cp, 12H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm; espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 480 (M+H, 100).

20 Ejemplo 180

1-(3-aminometilfenil)-5-[(4'-(N-pirrolidincarbonil)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, ácido trifluoroacético

25 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[(4'-(N-pirrolidincarbonil)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol

Se acopló ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-pirazol-5-il carboxílico (0,5 g, 1,8 mmol) con 4-(N-pirrolidincarbonil)anilina (0,3 g, 1,8 mmol) mediante condiciones convencionales, produciendo 0,4 g (56%) de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,72 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 4H), 7,61 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,23 (s, 4H), 3,67 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 1,98 (c, J = 6,23 Hz, 2H), 1,89 (c, J = 6,23 Hz, 2H) ppm; Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 476 (M+Na, 100), 454,1 (M+H).

35 Parte B

El nitrilo de la parte A (0,4 g, 0,88 mmol), paladio al 10% sobre carbono (50 mg) y etanol (20 ml) se pusieron en un aparato Parr y se hidrogenaron durante 18 h a 275,79 kPa (40 psi). La reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa y se liofilizó, produciendo 0,38 g (76%) de la amina del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,91 (s, 1H), 8,23 (s a, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 4,16 (d, J = 5,50 Hz, 2H), 3,45 (c, J = 7,32 Hz, 4H), 1,83 (m a, 4H) ppm; Análisis calculado para C₂₃H₂₂F₃N₅O₂ (TFA) 1 (H₂O) 0,5: C: 51,73, H: 4,17, N: 12,06, encontrado C: 51,45, H: 3,95, N: 11,73.

45 Ejemplo 181

1-(3-Etilcarboxiamidinfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-1[1,1']-bifen-4-il)-aminocarbonil]-3-metil pirazol

A 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol (88 mg, 0,15 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron cloroformiato de etilo (0,017 ml, 0,17 mmol) y trietilamina (0,052 ml, 0,037 mmol) y la reacción se agitó durante 72 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 3-10%/cloruro de metileno como eluyente produjo 27 mg (33%) del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,62 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (5H, m), 7,37 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,10 (c, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,20 (t, 3H) ppm; EMAR 547,176365 (calc.), 547,178880 (obs.).

Ejemplo 184

60 *1-[3-[N-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonil)amidino]fenil]-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bi-fen-4-il)aminocarbonil)-3-metilpirazol*

Parte A

65 A 4-hidroximetil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (0,227 g, 1,75 mmol) (Alpegiani, M. y col, Syn. Com. 1992, 22 (9), 1277) en cloroforina (5 ml) a 0°C se le añadieron piridina (0,15 ml) y cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,387 g, 1,9 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). La dioxolona en bruto se usó en la siguiente etapa.

ES 2 331 860 T3

Parte B

5 A 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol (80 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron la dioxolona de la parte A y trietilamina (0,038 ml). La reacción se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y se secó (MgSO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 3-5% en cloruro de metileno produjo 47 mg (55%) de la dioxolona del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,63 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (t, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,37 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) ppm; EMAR 631,161109 (calc.), 631,160927 (obs.).

10 Ejemplo 185

1-(pirid-2-il)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol

15 El compuesto del título se preparó por la metodología que se ha descrito previamente usando 2-piridina hidrazina-HCl. EMBR (M+H)⁺ m/z: 452.

20 Ejemplo 186

1-(6-Bromopiridin-2-il)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol

25 Usando la metodología que se ha descrito previamente, se obtuvo 3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazolcarboxilato de etilo. Después, este compuesto se trató con N-bromosuccinamida de acuerdo con el siguiente procedimiento. Una mezcla de ácido 3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazolcarboxílico (7,0483 mmol, 1,63 g) y N-bromosuccinimida (2,51 g, 2,0 equiv.) en tetracloruro de carbono (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para retirar las impurezas sólidas y se lavó sobre tetracloruro de carbono (30 ml). El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (200 g) eluyendo con 3:1 de hexano:acetato de etilo, dando 0,258 g de ácido 3-metil-1-(6-bromopiridin-2-il)-1H-pirazolcarboxílico puro (12%).

30 Después de esto, siguiendo procedimientos que se han descrito previamente, el cloruro de ácido del ácido 3-metil-1-(6-bromopiridin-2-il)-1H-pirazolcarboxílico se acopló con 3-fluoro-4-((2-N-t-butilsulfonamido)fenil)anilina y se retiró el grupo protector de t-butilo con ácido trifluoroacético a la temperatura de reflujo, obteniendo el compuesto del título; EMBR (M+H)⁺ m/z: 530.

35 Ejemplo 187

40 *1-(3-amino-4-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético*

45 El compuesto del título se preparó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 174. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,90 (s, 1H); 8,02 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,62 (m, 2H); 7,55 (s, 1H); 7,26-7,34 (m, 5H); 7,03 (s, 1H); 6,81 (d, 1H), 5,89 (s a, 2H). Análisis del espectro de masas de alta resolución: calc. 504,0412, encontrado 504,0411.

Ejemplo 188

50 *1-(3-amino-4-clorofenil)-5-[(4'-(1-pirrolidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético*

55 El compuesto del título se preparó mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 174. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,26 (s a, 1H); 7,80 (t, 1H); 7,49 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 6,79 (dd, J = 8,4 y 2,6 Hz, 1H); 3,45 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,85 (m, 4H). Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 430,0 (M+H)⁺; 452,0 (M+Na)⁺.

Ejemplo 189

60 *1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético*

65 Se disolvió 1-(3-cianofenil)-5-[2'-(t-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol preparado como se muestra en la Parte B del Ejemplo 24 (0,20 g, 0,40 mmol) en 10 ml de EtOAc y 10 ml de EtOH. Se añadieron TFA (1 ml) y paladio sobre carbono (al 10%). La mezcla se hidrogenó a 206,84 kPa (30 psi) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró, dando un aceite de color pardo. Éste se disolvió en 5 ml de TFA y se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el material resultante se purificó por HPLC en fase inversa, dando 59,8 mg del compuesto del título con una pureza del 98%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,54 (s, 1H); 8,25 (s a, 3H); 8,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 7,84 (s a, 1H); 7,77 (t,

ES 2 331 860 T3

J = 5,8 Hz, 2H); 7,72 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 4,18, (s a, 2H). Análisis del espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 450,2 (M+H, 100)⁺.

5 Ejemplo 190

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol, sal del ácido trifluoroacético

10 El compuesto del título se preparó por el mismo procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 189. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,28 (s, 1H); 8,23 (s a, 3H); 7,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 7,80 (s a, 1H); 7,70 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,41 (s, 2H); 7,31 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,14, (m, 2H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 467,9, (M+H, 100)⁺.

15

Ejemplo 191

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol, sal del ácido trifluoroacético

20 Parte A

Una solución de 3-amino-benzonitrilo (6,3 g, 53,4 mmol) en alcohol etílico (50 ml) se trató con glioxilato de n-butilo (7,0 g, 53,8 mmol). Después de agitar durante 18 h a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 1:1), produciendo una imina (4,0 g, al 33%) en forma de un aceite incoloro. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 232 (M+H, 100).

Parte B

30 A la solución de la imina de la parte A (1,6 g, 6,9 mmol) en alcohol metílico (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (1,9 g, 13,9 mmol) e isocianato de tosilmetilo (2,3 g, 11,8 mmol). La solución se agitó durante 1 h a ta y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trató con una solución de cloruro sódico saturado y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se concentró y se trituró con alcohol metílico. El precipitado se recogió y se secó, produciendo el 1-(3-cianofenil)-imidazol-5-carboxilato de metilo deseado (1,5 g, al 94%). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 227 (M+H, 100)

Parte C

40 Una solución de (2'-terc-butilaminosulfonil-[1-1']-bifen-4-il)amina (3,5 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se trató gota a gota con AlMe₃ (2 M en hexanos, 1,8 ml, 3,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 h a ta, después se trató con el producto de la parte B (0,16 g, 0,7 mmol) y se dejó en agitación durante 18 h. La mezcla se inactivó cuidadosamente con HCl al 10%, se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno, 1:9) produjo el compuesto de amida acoplada (0,22 g, al 28%). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 500 (M⁺, 100).
45 La reducción del benzonitrilo en la bencilamina seguido de protocolos de purificación por HPLC convencionales a partir de procedimientos que se han descrito anteriormente produjo el compuesto del título puro en forma de cristales incoloros. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,61 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,09 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 7,65-7,50 (m, 12H), 7,40 (dd, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 7,3 Hz, 1H), 4,91 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 448,2 (M+H, 100).

50

Ejemplo 192

55 *1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminoecarbonil]imidazol, sal del ácido trifluoroacético*

El compuesto del título se preparó de una manera similar al Ejemplo 197. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 8,57 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,72-7,58 (m, 12H), 7,40 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 2,72 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 447 (M+H, 100).

60

Ejemplo 193

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol, sal del ácido trifluoroacético

65

El benzonitrilo obtenido en la parte C en el Ejemplo 197 se sometió al protocolo de reacción de amidina de Pinner y se purificó adicionalmente a partir de procedimientos que se han descrito anteriormente, obteniendo el compuesto del título en forma de cristales incoloros. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): ¹H RMN

ES 2 331 860 T3

(CD₃OD) δ : 8,76 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 1H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 461,2 (M+H, 100).

5 Ejemplo 194

1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-aminoalquil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

10 Parte A

Preparación de 1-[3-(N-t-butoxicarbonilaminometil)fenil]-3-metilpirazolocarboxilato de etilo

15 A una solución de 1,52 g (5,14 mmol) de clorhidrato de 1-[3-(aminometil)fenil]-3-metilpirazolocarboxilato de etilo en 10 ml de THF en atmósfera de N₂ se le añadieron 1,49 g (14,7 mmol) de trietilamina y 1,35 g (6,17 mmol) de dicarbonato di-*t*-butilo. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con 25 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó, dando el producto deseado (1,85 g, al 74%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,34 (m, 4H); 6,81 (s, 1H); 4,87 (s a, 1H); 4,37 (d, J = 7, 2H); 4,22 (c, J = 7, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,45 (t, 9H); 1,24 (t, J = 7, 3H).

20 Parte B

Preparación de 1-[3-(N-t-butoxicarbonil-N-metilaminometil)fenil]-3-metilpirazolocarboxilato de etilo

25 A una solución de 1,85 g (5,15 mmol) de 1-[3-(N-*t*-butoxicarbonilaminometil)fenil]-3-metilpirazolocarboxilato de etilo en 10 ml de THF en atmósfera de N₂ se le añadieron 0,15 g (5,88 mmol) de hidruro sódico al 95%. Después de 1 hora, el desprendimiento de gas cesó y se añadieron 0,83 g (5,88 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con 25 ml de éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, el disolvente se evaporó y después se cromatografió con EtOAc al 20%/hexanos sobre sílice, dando el producto deseado (0,52 g, al 27%) en forma de un sólido de color blanco. También se aislaron 0,83 g de material de partida no metilado. ¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,40 (m, 1H); 7,30 (m, 3H); 6,81 (s, 1H); 4,47 (s a, 2H); 4,22 (c, J = 7, 2H); 2,83 (m a, 3H); 2,34 (s, 3H); 1,47 (s a, 9H); 1,23 (t, J = 7, 3H).

35 Parte C

Preparación de ácido 1-[3-(N-t-butoxicarbonil-N-metilaminometil)fenil]-3-metilpirazolocarboxílico.

40 A una solución de 0,52 g (1,39 mmol) de 1-[3-(N-*t*-butoxicarbonil-N-metilaminometil)fenil]-3-metilpirazol-carboxilato de etilo en 5 ml de THF se le añadieron 1,4 ml (1,4 mmol) de hidróxido de litio acuoso 1 M. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con 25 ml de éter. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 4 y se extrajo tres veces con 25 ml de éter. Las fases orgánicas combinadas del segundo conjunto de extracciones se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó, dando el producto deseado (0,35 g, al 74%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,38 (m, 4H); 6,87 (s, 1H); 4,46 (s a, 2H); 2,83 (m a, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,46 (s a, 9H).

50 Parte D

Preparación de 1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metil)pirazolocarboxamida, sal del ácido trifluoroacético

55 A una solución de ácido 1-[3-(N-*t*-butoxicarbonil-N-metilaminometil)fenil]-3-metilpirazolocarboxílico (0,176 g, 0,509 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 10 μ l de DMF y cloruro de oxalilo (97 mg, 0,763 mmol). La solución se dejó en agitación durante 1,5 horas en atmósfera de Ar y después el disolvente se evaporó a alto vacío. El sólido resultante se disolvió de nuevo en 10 ml y se añadieron trietilamina (0,15 g, 1,53 mmol) y 2'-(*t*-butilaminosulfonil)-3-fluoro-[1,1']-bifenilo (0,172 g, 0,534 mmol). Después de agitar durante 16 horas en atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se añadió al agua y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y la mezcla se disolvió en 5 ml de TFA. Esta solución se calentó a 50°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. La bencilamida en bruto se purificó por HPLC (fase inversa de C18) eluyendo con TFA al 0,5% en H₂O/CH₃CN, dando 60 mg (19%) de la sal deseada. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ : 8,75 (s a, 2H); 8,00 (m, 1H); 7,63-7,15 (m, 10H); 6,94 (s, 1H); 4,15 (t a, J = 6, 2H); 2,54 (t, J = 5, 2H); 2,45 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 494,1 (M+H, 100).

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 195

1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonyl-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

5 A una solución de ácido 1-[3-(N-*t*-butoxicarbonil-N-metilaminometil)fenil]-3-metilpirazolocarboxílico (0,176 g, 0,509 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadieron 10 μ l de DMF y cloruro de oxalilo (97 mg, 0,763 mmol). La solución se dejó en agitación durante 1,5 horas en atmósfera de Ar y después el disolvente se evaporó a alto vacío. El sólido resultante se disolvió de nuevo en 10 ml y se añadieron trietilamina (0,15 g, 1,53 mmol) y 2'-(metilsulfonyl)-
10 3-fluoro-[1,1']-bifenilo (0,172 g, 0,534 mmol). Después de agitar durante 16 horas en atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se añadió al agua y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y la mezcla se disolvió en 5 ml de TFA. Esta solución se calentó a 50°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. La bencilamina en bruto se purificó por HPLC (fase inversa de C18) eluyendo con TFA al 0,5% en H₂O/CH₃CN, dando 140 mg (45%) de la sal deseada. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 8,76 (s a, 2H); 8,06 (dd, J = 8, 1, 1H); 7,77-7,61 (m, 4H);
15 7,52-7,31 (m, 5H); 7,19 (dd, J = 8, 1,5, 1H); 6,95 (s, 1H); 4,17 (t a, J = 6, 2H); 2,90 (s, 3H); 2,54 (t, J = 5, 2H); 2,29 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 492,2 (M+H).

Ejemplo 196

1-(3-aminosnetilfenil)-5-[(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-4-metoxi-3-trifluorometil pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

20 25 Al ácido 1-(3-cianofenil)-4-metoxi-3-trifluorometilpirazol carboxílico (0,69 g, 2,2 mmol) se le añadieron CH₂Cl₂ (15 ml), cloruro de oxalilo (0,27 ml, 3,1 mmol) y tres gotas de DMF. La reacción se agitó durante 2 h. Los disolventes se retiraron y se añadieron CH₂Cl₂ recién preparado (15 ml), 4-bromo-anilina (0,38 g, 2,2 mmol) y DMAP (0,68 g, 5,5 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La dilución con CH₂Cl₂, seguido del lavado sucesivamente con HCl 1 N,
30 NaHCO₃ saturado y salmuera, el secado (MgSO₄) y la recristalización con CH₂Cl₂/hexanos produjeron 0,5 g (48%) del producto puro y 0,43 g del filtrado. ¹H RMN (CDCl₃) δ : 8,90 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,72 (dd, J = 1,83, 6,96 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 7,46 (s, 4H), 4,15 (s, 3H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 482-484 (M+H, 100).

Parte B

35 Al compuesto de bromo (0,4 g, 0,86 mmol) de la Parte A se le añadió ácido 2-tiometil fenilbórico (0,18 g, 1,1 mmol), Na₂CO₃ 2 M (1 ml), tolueno (15 ml) y etanol (15 ml). La mezcla se desgasificó y se añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (40 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió, se filtró, se concentró,
40 se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (4:1) hexanos/acetato de etilo, produciendo 0,195 g (46%) de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ : 8,95 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,43 Hz, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 2,37 (s, 3H) ppm.

Parte C

45 Al producto (0,19 g, 0,37 mmol) de la Parte B en CH₂Cl₂ (15 ml), enfriado a 0°C, se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,33 g, 1,1 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se lavó con agua, una solución de bisulfito sódico, NaHCO₃ y se secó (MgSO₄). El compuesto se purificó por cromatografía
50 sobre gel de sílice eluyendo con (1:1) hexanos/acetato de etilo, produciendo 0,192 g (95%) de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) δ : 9,02 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,06 Hz, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,49 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 1,46, 7,69 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 2,68 (s, 3H); Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 563 (M+Na, 100).

Parte D

55 El producto de la Parte C se hidrogenó en EtOH/TFA con catalizador de paladio al 10% sobre carbono a 344,73 kPa (50 psi) durante 24 h. La purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 0,16 g del compuesto del título (69,6%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ : 11,11 (s, 1H), 8,25 (s a, 2H), 8,10 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,77 (s+d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,69 (s+d, J = 7,32 Hz, 3H), 7,60 (s+m, 3H), 7,41 (m, 3H), 4,15 (s a, 2H), 3,95 (s, 3H) 2,88 (s, 3H) ppm; EMAR 545,147037 (calc.), 545,146284 (obs.); Análisis Elemental calc. para C₂₆H₂₃F₃N₄O₉S(TFA)(H₂O)1,3: C: 99,31, H: 3,93, N: 8,22, encontrado C: 49,46, H: 3,62, N: 8,09.

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 197

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2-fluoro-4-(N-pirrolidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

5

Parte A

Al ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilpirazol carboxílico (0,29 g, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,135 ml, 1,6 mmol) y varias gotas de DMF. La reacción se agitó durante 2 h y después se concentró. Al cloruro de ácido se le añadieron CH₂Cl₂ recién preparado (40 ml), 2-fluoro-4-(N-pirrolidinocarbonil)anilina (0,22 g, 1 mmol) y DMAP (0,32 g, 2,6 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se lavó sucesivamente con HCl 1 N, NaHCO₃ y se secó (MgSO₄). El compuesto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (1:1,5) hexanos/acetato de etilo, produciendo 0,345 g (71%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,03 (s, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,63 (t, J = 8,05 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 3,67 (t, J = 8,05 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 2,02 (c, J = 6,22 Hz, 2H), 1,92 (c, J = 6,22 Hz, 2H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 472,1 (M+H)⁺, 494 (M+Na)⁺.

15

Parte B

El producto de la Parte A se hidrogenó en EtOH/TFA con catalizador de paladio al 10% sobre carbono a 344,73 kPa (50 psi) durante 24 h. La purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 0,39 g (80%) de producto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,8 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,72 (m+d, J = 8,06 Hz, 3H), 7,59 (m, 3H), 7,49 (dd, J = 1,84, 11,36 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,06, 1,83 Hz, 1H), 4,15 (c, J = 5,86 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,89 (m, 4H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z: 476,2 (M+H)⁺; Análisis elemental calc. para C₂₃H₂₁F₄N₅O₂(TFA)(H₂O)0,5: C: 50,17, H: 3,87, N: 11,70, encontrado C: 50,05, H: 3,87, N: 11,43.

25

Ejemplo 198

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluoro-4-(N-pirrolidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]-3-tifluotometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

30

Parte A

Se acoplaron ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilpirazol carboxílico y 3-fluoro-4-(N-carbonilpirrolidino)anilina mediante el cloruro de ácido como en el Ejemplo anterior con un rendimiento del 81%. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 10,01 (s, 1H), 7,79 (m, 4H), 7,61 (t, J = 7,69 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 1,84, 10,99 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,06 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 1,83, 8,05 Hz, 1H), 3,68 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,59 Hz, 2H), 2,00 (c, J = 6,59 Hz, 2H), 1,94 (c, J = 6,59 Hz, 2H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 472,1 (M+H)⁺, 494 (M+Na)⁺.

40

Parte B

El producto de la Parte A se hidrogenó en EtOH/TFA con catalizador de paladio al 10% sobre carbono a 344,73 kPa (50 psi) durante 24 h. La purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 0,38 g (84%) de producto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,07 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,63 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 4,16 (d, J = 5,49 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 3,23 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 1,89 (m, 4H) ppm; EMAR 476,170963 (calc.), 476,171044 (obs.); Análisis elemental calc. para C₂₃H₂₁F₄N₅O₂(TFA)(H₂O)0,5: C: 50,17, H: 3,87, N: 11,70, encontrado C: 50,17, H: 3,85, N: 11,48.

50

Ejemplo 199

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)arainocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

55

Se hidrogenó 1-(3-cianofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol (síntesis que se ha descrito anteriormente) en EtOH/TFA con catalizador de paladio al 10% sobre carbono a 344,73 kPa (50 psi) durante 24 h. La purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,92 (s, 1H), 8,24 (s a, 2H), 8,10 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,79 (m, 6H), 7,60 (m, 3H), 7,41 (s+d, J = 8,79 Hz, 3H), 4,17 (c, J = 5,12 Hz, 2H), 2,85 (s, 3H) ppm, EMAR 515,136472 (calc.), 515,137193 (obs.).

60

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 200

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

5

Parte A

Se acoplaron ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilpirazol carboxílico y 1-(2'-fertbutilaminosulfonil-[1,1']-3-fluorobifenil)anilina mediante el cloruro de ácido como en los Ejemplos anteriores con un rendimiento del 76%. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,31 (t, J = 8,43 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 1,47, 7,69 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J = 1,46 Hz, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 1,83, 11,72 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,47 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 1,07 (s, 9H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 607,9 (M+Na, 100).

15 Parte B

El producto de la Parte A se calentó a reflujo en TFA durante 30 minutos, después se hidrogenó en EtOH/TFA con catalizador de paladio al 10% sobre carbono a 344,73 kPa (50 psi) durante 24 h y después con catalizador de óxido de paladio (II) a 344,73 kPa (50 psi) durante 24 h. La purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 20 0,16 g (44%) de producto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,71 (s, 1H), 8,24 (s a, 2H), 8,05 (dd, J = 1,47, 6,96 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (m, 6H), 7,43 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 5,49 Hz, 2H) ppm; EMEN 534,1 (M+H); Análisis elemental calc. para C₂₄H₁₉F₄N₅O₃S(TFA)1,1 (H₂O) 0,6: C: 46,99, H: 3,21, N: 10,46, encontrado C: 47,06, H: 2,86, N: 10,37.

25

Ejemplos 201 y 202

1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)-[1,6-dihidro]pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

30

y

1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

35

Se hidrogenó 1-(3-cianofenil)-5-[(5-(2'-terc-butilaminosulfonilfenil-4-il)pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil pirazol (0,3 g, 0,5 mmol) (síntesis que se ha descrito anteriormente) en etanol/ácido acético durante 24 h a 275,79 kPa (40 psi), en primer lugar con paladio al 10% sobre carbono y después con óxido de platino (II). La reacción se filtró, se concentró y se calentó a reflujo en TFA durante 30 minutos. La purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron cantidades pequeñas de dos productos. El compuesto dihidro fue el primer producto obtenido (64,5 mg). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,22 (d a, 2H), 7,95 (dd, J = 1,10, 7,69 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,49 (s, 2H), 7,41 (dd, J = 1,46, 7,32 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,10 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,15 (c, J = 5,86 Hz, 2H) ppm; EMAR 520,137869 (calc.): 520,138256 (obs.); Análisis elemental calc. para C₂₂H₂₀F₃N₇O₃S(TFA)2: C: 41,77, H: 2,97, N: 13,12, encontrado C: 41,98, H: 3,02, N: 12,97. El segundo producto fue el análogo de pirimidilo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,61 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 8,24 (d a, 2H), 8,08 (dd, J = 2,20, 6,95 Hz, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,60 (m, 5H), 7,48 (m, 1H), 4,16 (m, 2H); EMAR 518,122219 (calc.): 518,122803 (obs.); Análisis Elemental calc. para C₂₂H₁₈F₃N₇O₃S(TFA)1,3 (H₂O) C: 43,79, H: 3,03, N: 14,53, encontrado C: 43,92, H: 2,99, N: 14,37.

50

Ejemplo 203

1-[3-(2'-etilaminofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil pirazol, sal del ácido trifluoroacético

55

Parte A

A 1-(3-cianofenil)-5-hidroximetil-3-trifluorometil pirazol (1,8 g, 6,7 mmol) en DMF (12 ml) se le añadieron cloruro de terc-butildimetilsililo (1 g, 7,1 mmol) e imidazol (0,94 g, 13,8 mmol). La reacción se agitó durante 3 h y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La extracción con acetato de etilo, el secado (MgSO₄) y la purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (4:1) hexanos/acetato de etilo produjeron 1,88 g (73%).

Parte B

Al producto de la Parte A (0,4 g, 1,0 mmol) en THF (15 ml) a 0°C se le añadió cloruro de metil magnesio (0,9 ml, 2,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de enfriar a 0°C, se añadió metanol (25 ml) y después borohidruro sódico (0,2 g, 5 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua, se filtró y se concentró. El residuo se extrajo en acetato de etilo y se secó (MgSO₄). El aceite en bruto se

65

ES 2 331 860 T3

disolvió en CH_2Cl_2 , se enfrió a 0°C y se añadieron carbamato de di-*terc*-butil (0,23 g, 1,1 mmol) y trietilamina (0,15 ml). La reacción se agitó durante 18 h, después se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera y se secó (MgSO_4). El material en bruto se disolvió en THF y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,46 ml). La reacción se agitó durante 3 h y después se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO_4). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (2:1) hexanos/acetato de etilo produjo 0,187 g (47%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,92 (d a, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,65 (m, 2H), 2,91 (d a, 1H), 1,49 (d, J = 6,96 Hz, 3H), 1,40 (s, 9H) ppm; análisis de espectro de masas por EM IEN m/z (intensidad relativa): 407,8 (M+Na, 100).

10 Parte C

Al producto de la Parte B (0,17 g, 0,44 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0°C se le añadieron unos cristales de cloruro de rutenio (III) y una solución acuosa de peryodinato sódico (0,2 g, 0,9 mmol). La reacción se agitó durante 18 h, después se filtró y se concentró. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO_4). Análisis de espectro de masas por IEN (-vo) m/z (intensidad relativa): 398 (M-H, 100).

Parte D

Al producto de la Parte C (0,17 g, 0,4 mmol) y 4-bromoanilina (0,073 g, 0,4 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,11 g, 0,57 mmol). La reacción se agitó durante 18 h, después se lavó con agua y salmuera y se secó (MgSO_4). La filtración a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con (1:1) hexanos/acetato de etilo produjo 0,148 g de una espuma blanca. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 575-577 (M+Na)⁺.

25 Parte E

El producto de la Parte D (0,14 g, 0,26 mmol) se acopló a la 2-*terc*-butilsulfonamida del ácido fenil bórico por el procedimiento de Suzuki convencional. El producto en bruto de esta reacción se calentó a reflujo en TFA durante 20 minutos. La purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 77 mg de producto (46%). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 10,86 (s, 1H), 8,32 (d a, 2H), 8,04 (dd, J = 7,69,1,42 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,67 (m, 6H), 7,39 (d, J = 8,79 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 9,1,32 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,96 Hz, 3H) ppm; EMAR 530,147371 (calc.), 530,148939 (obs.); Análisis Elemental calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}(\text{TFA})_{1,1}$: C: 49,88, H: 3,55, N: 10,69, encontrado C: 49,4, H: 3,49, N: 10,60.

35 Ejemplo 206

1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil pirazol, sal del ácido trifluoroacético

40 Parte A

Al ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilpirazol-5-carboxílico (1 g, 3,6 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,43 ml, 4,9 mmol) y varias gotas de DMF. La reacción se agitó durante 18 h y después el disolvente se retiró al vacío. Se añadió CH_2Cl_2 recién preparado (40 ml) seguido de 4-bromo-2-fluoroanilina (0,68 g, 3,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,09 g, 8,9 mmol). Después de agitar durante 18 h, la reacción se lavó con HCl 1 N y NaHCO_3 sat, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró, produciendo 1,55 g de bromuro en bruto. Análisis de espectro de masas por IEN (-vo) m/z (intensidad relativa) 450,8-452,8 (M-H, 100).

50 Parte B

Se combinaron bromuro de la Parte A (0,5 g, 1,1 mmol), ácido 2-tiometil fenilbórico (0,26 g, 1,5 mmol) y Na_2CO_3 2 M (2 ml) en (1:1) etanol/tolueno (20 ml) y se desgasificaron por burbujeo de nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió tetraquis-trifenilfosfina de paladio (0) (50 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió, se concentró, se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO_4). El producto acoplado se purificó a través de un lecho de gel de sílice usando (1:1) hexano/acetato de etilo como eluyente y se llevó a la siguiente etapa. El compuesto de tiometilo se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml), se enfrió a 0°C y se añadió MCPBA (0,67 g, 2,2 mmol). La reacción se agitó durante 48 h, después se lavó sucesivamente con bisulfito sódico acuoso y salmuera y se secó (MgSO_4). La sulfona se purificó a través de un lecho de gel de sílice usando (1:1) hexano/acetato de etilo como eluyente, produciendo 0,34 g. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 8,25 (t, 1H), 7,90-7,15 (m, 12H), 2,39 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z 550,7 (M+Na)⁺, 526,7 (M-H)⁺.

Parte C

El producto de la Parte B (0,34 g, 0,6 mmol) se hidrogenó en (1:2) metanol/etanol (70 ml) y TFA (1 ml) con catalizador de paladio al 10% sobre carbono a 344,73 kPa (50 psi) durante 24 h. La purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 0,21 g (50%) de producto. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ : 10,75 (s, 1H), 8,23 (m, 3H), 8,11 (dd, J = 7,69,1,46 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 6,96, 1,47 Hz, 1H), 7,81 (m, 8H), 7,26 (dd, J = 1,47, 8,06 Hz, 1H),

ES 2 331 860 T3

4,16 (c, J = 5,49 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z 532,9 (M+H, 100); Análisis Elemental calc. para C₂₅H₂₀F₄N₄O₃S(TFA)1,1: C: 49,65, H: 3,23, N: 8,52, encontrado C: 49,73, H: 2,98, N: 8,40.

5 Ejemplo 207

1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-metilsulfonyl-fenil)pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

10 Parte A

Se calentó a reflujo ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilpirazol carboxílico (2,2, 7,8 mmol) en metanol que contenía ácido sulfúrico conc. (1 ml) durante 48 h. El disolvente se retiró, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ (sat.) y salmuera y se secó (MgSO₄). El éster se hidrogenó en MeOH/TFA con catalizador de paladio al 15 10% sobre carbono a 275,79 kPa (40 psi) durante 24 h. La reacción se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂, se enfrió a 0°C y se añadieron NaOH 1 N (35 ml) y cloroformiato de bencilo (1,2 ml, 8,6 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, después se separó y los productos se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH, se enfrió a 0°C y se añadió una solución de LiOH (0,5 g, 11,8 mmol) en agua. La reacción se agitó durante 18 h. La reacción se concentró y el residuo se acidificó, se extrajo con acetato de etilo y se secó (MgSO₄), produciendo 20 1,83 g (57%) de un sólido de color blanco. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 41-7,9 (M-H, 100).

Parte B

El ácido de la Parte A (0,46 g, 1,1 mmol) se acopló con 2-amino-5-(2'-metilsulfonylfenil)pirimidina (0,31 g, 1,1 mmol) por el procedimiento convencional de cloruro de ácido, produciendo 0,3 g (42%) del intermedio protegido de carbobenciloxi. El intermedio se calentó a reflujo en TFA durante 45 minutos y la purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 0,16 g (global al 23%) de producto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,65 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 8,24 (d a, 2H), 8,15 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,58 (s+m, 3H), 7,54 (d, J = 7,32 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 5,49 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H) ppm; EMAR 517,126970 (calc.), 517,125600 (obs.); Análisis Elemental calc. para C₂₃H₁₉F₃N₆O₃S(TFA)1,2: C: 46,70, H: 3,12, H: 12,86, encontrado C: 46,78, H: 3,04, H: 12,56.

35 Ejemplo 208

1-[3-amidinofenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil pirazol, sal del ácido trifluoroacético

El nitrilo preparado como en el Ejemplo 206 se sometió a condiciones de reacción de Pinner convencionales y la purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 0,067 g (27%) del producto del título deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,74 (s, 1H), 9,45 (s, 1,5H), 9,13 (s, 1,5H), 8,11 (d, J = 7,69 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,81 (m, 5H), 7,44 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 546 (M+H, 100).

45 Ejemplo 209

1-[3-amidinofenil]-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil pirazol, sal del ácido trifluoroacético

El nitrilo preparado como en el Ejemplo 207 se sometió a condiciones de reacción de Pinner convencionales y la purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 0,042 g (25%) de producto. EMAR 547,117549 (calc.), 547,117400 (obs.).

55 Ejemplo 210

1-(3-aminometil)-fenil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)carbonilmetil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

60 Parte A

Al ácido carboxílico protegido con N-carbobenciloxi (5 g, 11,9 mmol) (descrito en el Ejemplo 207) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (1,5 ml, 16,7 mmol) y DMF (0,5 ml). La reacción se agitó durante 18 h, después los disolventes se retiraron y el sólido de color amarillo resultante se apartó. En un matraz separado, se añadió dibromoetano (0,3 ml) a Zn activado (1,87 g, 28 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 minutos, después se enfrió a 0°C y se añadió lentamente bromuro de 4-bromo-bencilo (5,96 g, 24,9 mmol) en THF (45 ml) durante 0,5 h. La reacción se mantuvo a 0°C durante 3 h y después se canuló en una mezcla de CuCN (2,24 g, 25

ES 2 331 860 T3

mmol), LiCl (1,52 g, 36 mmol) y THF (15 ml) a -78°C. La reacción se calentó a -20°C durante 5 minutos y después se enfrió de nuevo a -78°C. El sólido de cloruro del ácido se suspendió en THF (50 ml) y se añadió a la mezcla fría anterior. La reacción se mantuvo a -78°C durante 1 h, a 0°C durante 1 h y después a 20°C durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl saturado, se filtró y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó cuidadosamente, se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (1:1) hexanos/acetato de etilo y la recristalización (CH₂Cl₂/hexanos) produjeron 2,8 g de producto puro y 2,5 g de producto ligeramente impuro del filtrado. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (m, 8H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,11 (AB, J = 13,5, 46,9 Hz, 2H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa): 569,7-571,6 (M-H)⁺.

Parte B

El producto de la Parte A (0,5 g, 0,88 mmol) se acopló por procedimientos de Suzuki convencionales con ácido 2-*terc*-butilaminosulfonilfenil bórico (0,3 g, 1,1 mmol). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con (2:1) hexanos/acetato de etilo produjo 0,36 g de producto acoplado. La desprotección en TFA en ebullición (20 minutos), la purificación por HPLC de fase inversa y la liofilización produjeron 0,2 g (64%) de producto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,16 (m, 3H), 8,13 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,33 (m, 7H), 4,45 (s, 2H), 4,14 (d, J = 5,9 Hz, 2H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 514,8 (M+H, 100); Análisis Elemental calc. para C₂₅H₂₁F₃N₄O₃S(TFA) 1,3: C: 50,02, H: 3,39, N: 8,45, encontrado C: 50,10, H: 3,35, N: 8,39.

Ejemplo 211

1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonilmetil)pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

El pirazol (1 g, 3,92 mmol) obtenido en la parte B del Ejemplo 10 se disolvió en CCl₄ y después se añadieron NBS (1,1 g, 6,27 mmol) y peróxido de benzoílo (0,038 g, 0,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Después de la retirada del disolvente, se añadieron 50 ml agua, después se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la concentración del filtrado al vacío seguido de purificación usando cromatografía ultrarrápida (2:3 de Hexano:Cloruro de metileno) produjeron 0,55 g del producto de bromoetilo deseado en forma de un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,77-7,69 (m, 3H); 7,61 (t, J = 7,69, 1H); 7,13 (s, 1H); 4,51 (s, 2H); 4,32 (c, J = 6,95, 2H); 1,33 (t, J = 6,96 3H) ppm; Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa): 334,0 (97) y 336,0 (100).

Parte B

Al producto de la parte A (0,55 g, 1,65 mmol) en DMF se le añadió KSMc (0,16 g, 1,81 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La solución se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración, el burbujeo de aire a través del filtrado durante 2 h y la concentración del filtrado al vacío seguido de purificación usando cromatografía ultrarrápida (3,2/Hex:EtOAc) produjeron 0,14 g del compuesto de metilsulfonilmetilo en forma de un aceite incoloro. Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa): 334,1 (M+H, 100). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,77-7,69 (m, 4H); 7,61 (t, J = 8,05, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,30 (c, J = 6,96, 2H); 2,94 (s, 3H); 1,32 (t, J = 6,96, 3H) ppm.

Parte C

Los procedimientos de acoplamiento de Weinreb convencionales del producto de la parte B con 2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifenil anilina seguido de la inactivación normal del ácido y la cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice produjeron 0,13 g del producto acoplado deseado. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 613,8 (75). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,35 (s, 1H); 8,16 (m, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,75-7,55 (m, 8H); 7,50-7,45 (m, 2H); 7,30 (m, 1H); 7,16 (s, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,00 (s, 3H); 1,02 (s, 9H) ppm.

Parte D

Al producto de la parte C (0,13 g, 0,22 mmol) disuelto en etanol (50 ml) se le añadieron Pd al 10%/C (20 mg) y 2 ml de AcOH. La hidrogenación de esta solución en el Parr a 344,73 kPa (50 psi) durante 18 h seguido de filtración a través de una capa de Celite y la concentración produjeron un producto reducido en bruto que se trató con TFA (6 ml) y se calentó a reflujo durante 50 min. Después de la retirada del disolvente, la purificación por técnicas de HPLC de fase inversa convencionales y la liofilización produjeron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 540,1 (M+H, 100).

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 212

1-(3-amidino)fenil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilaminosulfonylmetil)pirazol, sal del ácido trifluoroacético

5

Parte A

Al producto (1,1 g, 3,29 mmol) de la parte A (Ejemplo 211) en DMF se le añadió NaN_3 (0,24 g, 3,62 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La mezcla se filtró y se concentró, produciendo 0,93 g del compuesto de azidometilo en bruto. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 297,1 (M+H, 100). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,77 (m, 3H); 7,59 (m, 1H); 7,08 (s, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,30 (c, J = 7,2H); 1,31 (t, J = 7, 3H) ppm.

15

Parte B

Al producto (0,54 g, 1,82 mmol) de la parte A en THF se le añadió PPh_3 (0,53 g, 2,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h y el disolvente se evaporó. Se añadió HCl (1 N, 50 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La evaporación al vacío produjo el compuesto de aminometilo deseado (0,32 g) en forma de un sólido de color blanco. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 271,1 (M+H, 100). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,77 (s, 1H); 7,72 (m, 2H); 7,59 (m, 1H); 7,01 (s, 1H); 4,30 (c, J = 7, 2H); 3,96 (s, 2H); 1,31 (t, J = 7, 3H) ppm.

20

Parte C

Al producto (0,43 g, 1,59 mmol) de la parte B en CH_2Cl_2 se le añadió trietilamina (1,5 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1 N, NaHCO_3 (sat.) y salmuera y después se secó sobre MgSO_4 . La evaporación al vacío seguido de purificación por cromatografía ultrarrápida (4:1/Hex:EtOAc) produjo 0,42 g del precursor de metilsulfonamida pirazol deseado. Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa): 349,0 (M+H, 100). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,76 (m, 2H); 7,73 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,08 (s, 1H); 4,44 (d, J = 6,3, 2H); 4,29 (c, J = 7,3, 2H); 3,325 (s, 1H); 3,01 (s, 3H); 1,31 (t, J = 7,3, 3H) ppm.

30

Parte D

Los procedimientos de acoplamiento de Weinreb convencionales del producto de la parte B con 2'-terc-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifenilamina seguido de la inactivación normal del ácido y la cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice produjeron el producto acoplado deseado. Análisis de espectro de masas por IEN (-vo) m/z (intensidad relativa): 605,1 (M-H, 100). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,55 (s, 1H); 8,16 (m, 1H); 7,74 (m, 5H); 7,56 (m, 6H); 7,30 (m, 1H); 7,02 (s, 1H); 4,46 (d, 2H); 3,81 (s, 1H); 3,06 (s, 3H); 1,04 (s, 9H) ppm.

40

Parte C

El protocolo de reacción de amidina de Pinner convencional seguido de purificación por técnicas de HPLC de fase inversa y liofilización produjo el compuesto deseado en forma de cristales incoloros. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,69 (s, 1H); 9,43 (s, 2H); 9,15 (s, 2H); 8,05 (m, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,70 (m, 4H); 7,60 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,30 (m, 1H); 7,20 (m, 3H); 4,28 (d, J = 6,1, 2H); 2,97 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 568,0 (100) EMAR para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_2$ 568,143686 (calc.); 568,145471 (obs.).

45

Ejemplo 213

1-(3-aminoametilfenil)-5-[(2'-aminosulfonyl-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilamino-sulfonylmetil)pirazol, sal del ácido trifluoroacético

55

Parte A

El acoplamiento de Weinreb convencional del producto de la parte C (Ejemplo 203) con 4-bromo-2-fluoroanilina produjo la amida deseada. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,13 (t, J = 8,4, 1H); 7,90 (d a, 1H); 7,79 (m, 1H); 7,78 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 7,35 (m, 2H); 6,96 (s, 1H); 4,86 (m, 1H); 4,44 (d, J = 6,2, 2H); 3,04 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa): 489,8 (85) y 491,8 (100).

60

Parte B

El acoplamiento de Suzuki convencional del producto de la parte A con ácido 2-tiometilbórico produjo el intermedio 2'-tiometil-bifenilo deseado. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,25 (d a, 1H); 8,00 (d a, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,75 (m, 2H); 7,62 (m, 1H); 7,35 (m, 6H); 6,96 (s, 1H); 4,85 (m, 1H); 4,48 (d, J = 5,9, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,39 (s, 1H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 557,9 (M+Na, 100). Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa): 533,8 (M-H, 100).

65

ES 2 331 860 T3

Parte C

Al producto de la parte B (0,54 g, 1,01 mmol) en CH₂Cl₂ se le añadió MCPBA (0,52 g, 3,03 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla se CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ (sat.), bisulfito sódico y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La filtración y la concentración del filtrado al vacío seguido de purificación usando cromatografía ultrarrápida (1:1/Hex:EtOAc) produjeron 0,53 g del derivado de sulfonilmetilo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 10,53 (s, 1H); 8,07 (m, 1H); 7,97 (s, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,8 (m, 6H); 7,41 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,23 (m, 2H); 4,23 (s, 2H); 2,94 (s, 3H); 2,89 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa): 565,8 (70).

Parte D

El producto de la parte C se hidrogenó como se ha descrito anteriormente, produciendo el análogo de bencilamina deseado en forma de cristales incoloros seguido de técnicas HPLC de fase inversa y liofilización. ¹H RMN (DMSO) δ: 10,53 (s, 1H); 8,16 (d a, 2H); 8,07 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,72 (m, 4H); 7,49 (m, 5H); 7,21 (m, 2H); 4,23 (d, J = 6,2, 2H); 4,09 (m, 2H); 2,93 (s, 3H); 2,90 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 571,9 (M+H, 100). EMAR calc. para C₂₆H₂₇N₅O₅FS₂ 572,143766 (calc.); 572,145154 (obs.).

Ejemplo 214

1-(3-(N-carboximetil)amidinofenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-metil pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Al compuesto de Ejemplo 92 (100 mg, 0,19 mmol) en DMF se le añadieron cloroformiato de metilo (36 mg, 0,38 mmol) y Et₃N. La mezcla se agitó a TA durante 2,5 h. Se diluyó con 100 ml de agua, se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró al vacío y se purificó usando técnicas de HPLC de fase inversa, produciendo el carbamato deseado [Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 590,9 (100)], que después se trató con TFA y se calentó suavemente a reflujo durante 0,5 h. La evaporación del TFA seguido de purificación por HPLC de fase inversa y liofilización produjeron el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO) δ 11,34 (s, 1H); 8,61 (s, 2H); 8,01 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,69 (m, 1H); 7,64 (m, 3H); 7,49 (s, 2H); 7,40 (m, 1H); 7,03 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,28 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 535,0 (M+H, 100). EMAR calc. para C₂₄H₂₂N₈O₃S 535,151213 (calc.); 535,151600 (obs.).

Ejemplo 215

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

El acoplamiento de Weinreb convencional de 2'-sulfonilmetil-bifenilamina al pirazol éster obtenido en la parte B del Ejemplo 10 seguido del tratamiento convencional produjo después de la purificación sobre gel de sílice, el precursor de amida acoplada deseado. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,24 (d, J = 7,7, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,76 (m, 1H); 7,69 (m, 6H); 7,45 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 6,71 (s, 1H); 2,68 (s, 3H); 2,42 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 478,9 (M+Na, 100). Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa): 454,9 (M-H, 100).

Parte B

Al producto de la parte A (0,48 g, 1,05 mmol) en EtOH se le añadió Pd al 10%/C (80 mg) y 1 ml de TFA. La mezcla se hidrogenó en un aparato Parr a 344,73 kPa (50 psi) durante 18 h. Después de la filtración a través de una capa de Celite y la concentración del filtrado al vacío, se purificó usando HPLC prep. de fase inversa, produciendo el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO) δ: 10,65 (s, 1H); 8,17 (d a, 2H); 8,06 (d, J = 7,7, 1H); 7,75 (m, 5H); 7,49 (m, 6H); 6,92 (s, 1H); 4,10 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,29 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 460,9 (M+H, 100). EMAR calc. para C₂₅H₂₅N₄O₃S 461,164738 (calc.); 461,164405 (obs.).

Ejemplo 216

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

El acoplamiento de Weinreb convencional de 2'-terc-butilaminosulfonil-2-metil-bifenilamina con el pirazol éster obtenido anteriormente produjo el precursor de amida acoplada deseada. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,17 (d, J = 7,7, 1H);

ES 2 331 860 T3

7,83 (m, 4H); 7,64 (M, 2H); 7,56 (m, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,15 (s, 1H); 3,61 (s, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,04 (s, 9H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 604,1 (M+Na, 100). Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa): 580,3 (M-H, 100).

5 Parte B

La reducción del benzonitrilo en la bencilamina seguido de la retirada del grupo *terc*-butilo y la purificación usando HPLC de fase inversa convencional produjo el compuesto del título. ¹H RMN (DMSO) δ: 10,33 (s, 1H); 8,23 (d a, 2H); 8,2 (m, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,66 (m, 6H); 7,40 (d, J = 8,1, 1H); 7,31 (m, 5H); 4,15 (m, 2H); 2,25 (s, 3H) ppm.
10 Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa): 530,2 (M+H, 100).

Ejemplo 217

15 *1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-1,2,3-triazol, sal del ácido trifluoroacético*

El acoplamiento de Weinreb convencional de 4-bromo-2-fluoro-anilina con el ácido 1,2,3-triazol-5-carboxílico obtenido ultrarrápidamente como se usó en la preparación del Ejemplo 46 produjo, después de la purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, el derivado de triazol amida acoplado. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,23 (s, 1H); 8,11 (m, 1H); 7,86 (m, 4H); 7,68 (m, 1H); 7,34 (m, 2H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa): 383,8 (100) y 385,7 (80). El acoplamiento de Suzuki convencional de este intermedio con ácido 2-tiometil bórico seguido de oxidación con MCPBA en diclorometano produjo el derivado de bifenilsulfonyl deseado. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,34 (m, 3H); 8,05 (d a, 1H); 7,93 (m, 3H); 7,74 (m, 3H); 7,37 (m, 2H); 7,24 (m, 1H); 2,74 (s, 3H) ppm.
25 Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa): 459,9 (M-H, 100). Después, este intermedio se redujo para dar la bencilamina y se purificó en condiciones convencionales que se han descrito anteriormente. ¹H RMN (DMSO) δ: 10,76 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,21 (d a, 2H); 8,05 (m, 1H); 7,77 (m, 7H); 7,39 (m, 2H); 7,22 (m, 1H); 4,14 (m, 2H); 2,89 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa): 465,9 (M+H, 100). EMAR calc. para C₂₃H₂₁N₅O₃FS, 466,134915, encontrado 466,136900.
30

Ejemplo 218

35 *1-(3-aminometil-4-metil)fenil-5-[(2'-aminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

A una solución fría (0°C) ácida (HCl conc., 100 ml) de 2-metil-4-amino-benzonitrilo (10 g, 78,12 mmol) se le añadió nitrito sódico (8,08 g, 117,19 mmol) disuelto previamente en agua (20 ml). La temperatura de reacción se mantuvo fría a lo largo de la adición del nitrito sódico. Después de agitar durante 0,5 h más, se añadió gota a gota una solución de SnCl₂ en HCl conc. (50 ml). Inmediatamente, dio como resultado un precipitado. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 18 h más, después se filtró y se lavó con agua fría (1000 ml) seguido de una solución de éter de petróleo/éter (2:1, 500 ml). El residuo se secó al vacío durante una noche, produciendo un peso total de 8,15 g de sal de estaño de hidrazina en bruto.
45

Parte B

La sal de estaño obtenida en la parte A se agitó en ácido acético glacial (100 ml). Después, a esta solución se le añadió metoxi-oxima obtenida a partir de 2,4-dioxovalerato de etilo (4,59 g, 24,55 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo suavemente durante una noche. El ácido acético se retiró por evaporación y después el residuo se inactivó con agua (200 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml), se lavaron con bicarbonato sódico saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron (sulfato de magnesio). Después, la cromatografía en columna (gel de sílice, 2:8 de acetato de etilo:hexano) produjo el carboxilato de pirazol deseado (4 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido que cristalizó después de un periodo de reposo.
55

Parte C

Después, el producto de la parte B se sometió al protocolo de acoplamiento de trimetilaluminio de Weinreb convencional con 2'-*terc*-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il-amina como se ha descrito anteriormente. Después, el producto en bruto se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno:metanol, 9:1), produciendo el material puro con un rendimiento del 90%. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,30 (s a, 1H), 8,13 (d a, 1H), 7,78-7,23 (m, 10H), 6,78 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,6,0 (s, 3H), 2,4,0 (s, 3H), 1,01 (s, 9H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 528 (M+H, 100).
65

ES 2 331 860 T3

Parte D

Después, el producto de la parte D se sometió a reducción (aparato Parr) a una presión de 344,73 kPa (50 psi) en hidrógeno en un medio ácido (metanol, ácido acético) usando paladio al 10% sobre carbono durante una noche. Los disolventes se evaporaron y después el producto en bruto se agitó en TFA (a reflujo) durante 0,5 h. Después, la evaporación de los disolventes produjo el producto de bencilamina en bruto que después se sometió a técnicas de purificación por HPLC preparativa (acetonitrilo:agua, gradiente que contiene TFA al 5%), produciendo la bencilamina deseada en forma de cristales incoloros en forma de escamas. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,6 (s, 3H), 8,14 (s a, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,38-7,26 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 4,07 (d a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33 (s, 3H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 476,2 (M+H, 100).

Ejemplo 219

15 *1-(3-aminometil-4-fluoro)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético*

El compuesto de pirazol se preparó a partir de sal de estaño de 9-fluoro-3-ciano-fenilhidrazina fácilmente accesible (obtenida a partir de la anilina correspondiente) y la oxima obtenida a partir de 2,4-dioxoalato de etilo a partir de los procedimientos que se han descrito anteriormente. El acoplamiento de Weinreb convencional del pirazol con 2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il-amina produjo el precursor de amida acoplada deseado que después se sometió al protocolo de reducción convencional (344,73 kPa (50 psi) de presión de hidrógeno, metanol:ácido acético) usando paladio al 10% sobre carbono. La evaporación de los disolventes seguido del tratamiento con TFA durante 0,5 h y después la HPLC preparativa como se ha descrito anteriormente produjeron el compuesto del título en forma de cristales incoloros. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,25 (s a, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,23 (cp, 12H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 480,2 (M+H, 100).

Ejemplo 220

30 *1-(3-aminometil-4-cloro)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético*

El compuesto de pirazol se preparó a partir de sal de estaño de 4-cloro-3-ciano-fenilhidrazina fácilmente accesible (obtenida a partir de la anilina correspondiente) y la oxima obtenida a partir de 2,4-dioxoalato de etilo a partir de los procedimientos que se han descrito anteriormente. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,78 (d, 1H), 7,86-7,55 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,24 (c, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,28 (t, 3H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 290 (M+H, 100). El acoplamiento de Weinreb convencional del pirazol obtenido anteriormente con 2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il-amina produjo el precursor de amida acoplada deseada que después se sometió al tratamiento con borohidruro de tetrabutamonio (1,5 equiv.) en diclorometano durante 24 h. El disolvente se evaporó y después el residuo se calentó a reflujo suavemente en TFA durante 0,5 h. La evaporación del disolvente seguido de HPLC preparativa como se ha descrito anteriormente produjo el compuesto del título en forma de cristales incoloros: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,25 (s a, 3H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,23 (cp, 12H), 6,95 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 497,1 (M+H, 100).

Ejemplo 221

50 *1-(3-aminometil-4-fluoro)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético*

La reducción del precursor de benzonitrilo preparado como se ha descrito anteriormente (paladio al 10% sobre carbono, metanol/ácido acético a 344,73 kPa (50 psi) de hidrógeno) produjo el compuesto del título en forma de cristales incoloros después de técnicas de purificación por HPLC preparativa y de liofilización. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,68 (s, 1H), 8,27 (s a, 2H), 8,02 (dd, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,61-7,43 (m, 3H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,20 (dd, 2H), 4,18 (d a, 2H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 551,9 (M+H, 100).

Ejemplo 222

65 *1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

El acoplamiento de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5 carboxilato de etilo con 2'-terc-butilaminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il-amina mediante el protocolo de Weinreb como se ha descrito anteriormente produjo el compuesto de amida

ES 2 331 860 T3

acoplada deseada. En este caso, se usaron 1,5 equivalentes del análogo de bifenilo para facilitar el acoplamiento. La purificación por gel de sílice (cloruro de metileno/metanol, 9/1) produjo la amida pura (60%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,35 (t, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 4H), 7,60-7,48 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,04 (s, 9H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 553,9 (M+Na, 100). Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa) 529,9 (M-H, 100).

Parte B

Después, el producto obtenido de la parte A se convirtió en la bencilamina correspondiente por la metodología reductora (Pd al 10%/C, MeOH/AcOH a una presión de 344,73 kPa (50 psi) de hidrógeno) como se ha descrito anteriormente. La evaporación del disolvente seguido la retirada convencional del grupo *terc*-butilo con TFA y las técnicas de purificación por HPLC preparativa produjeron el compuesto del título puro en forma de cristales incoloros (60%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,42 (s, 1H), 8,20 (s a, 2H), 8,02 (dd, 1H), 7,70-7,59 (m, 4H), 7,55-7,29 (m, 6H), 7,19 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,11 (d a, 2H), 2,50 (s, 2H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 480 (M+H, 100).

Ejemplo 223

1-(3-aminometil)fenil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

El acoplamiento de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-carboxilato de etilo con 2'-metilsulfonyl-3-fluoro-[1,1]-bifen-4-il-amina (preparado anteriormente por la metodología de acoplamiento de Suzuki de ácido 2-tiometilfenilbórico con 4-bromo-2-fluoro anilina) mediante el protocolo de Weinreb como se ha descrito anteriormente produjo el compuesto de amida acoplada deseada. La purificación por gel de sílice (cloruro de metileno/metanol, 9/1) produjo la amida pura (al 80%) en forma de un sólido incoloro. La amida también se obtuvo en primer lugar por acoplamiento (Weinreb) de 2-fluoro-4-bromo-anilina con el carboxilato de pirazol anterior seguido de acoplamiento de Suzuki con ácido 2-tiometilfenilbórico y oxidación para dar el derivado de sulfonilo. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,39 (t, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,96 (d a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,59 (m, 5H), 7,41-7,35 (t, 2H), 7,17 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 593 (M+Na, 100). Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa) 572 (M-H, 100).

Parte B

La reducción del producto de la parte A mediante los procedimientos que se han descrito anteriormente y la purificación por HPLC produjeron el compuesto deseado en forma de cristales incoloros (70%). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,45 (s, 1H), 8,20 (s a, 3H), 8,08 (dd, 1H), 7,80-7,66 (m, 4H), 7,55-7,37 (m, 5H), 7,21 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) ppm; Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 479 (M+H, 100).

Ejemplo 224

Bis-trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]pirazol

Parte A

Preparación de N-(3-fluoro-4-nitrofenil)morfolina

Se goteó 3,4-difluoronitrobenzoceno (10,0 g, 62,86 mmol) en una solución enfriada (0°C) de morfolina (6,03 ml, 69,14 mmol), diisopropilamina (11,83 ml, 67,89 mmol) y 35 ml de acetato de etilo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de cloruro de metileno, 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. Se separó y se extrajo con 2 x 25 ml de EtOAc acuoso. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, dando un sólido de color amarillo. El material en bruto se recrystalizó en acetona y agua, dando 12,55 g de un sólido cristalino de color amarillo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,99 (m, 2H), 7,14 (t, 1H, J = 8,79 Hz), 3,71 (t a, 4H, J = 4,56 Hz), 3,23 (t a, 4H, J = 4,76 Hz). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 227 (M+H).

Parte B

Preparación de N-(3-fluoro-4-aminofenil)morfolina

Se suspendieron N-(3-fluoro-4-nitrofenil)morfolina (6,01 g, 26,59 mmol) y una cantidad catalítica de paladio sobre carbono (al 10%) en 100 ml de metanol en un matraz Parr. La mezcla de reacción se puso en el Hidrogenador Parr a 413,68 kPa (60 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se pasó a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró

ES 2 331 860 T3

a presión reducida, dando 4,50 g de N-(3-fluoro-4-aminofenil)morfolina en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 6,73 (t, 1H, J = 9,34), 6,28 (m, 2H), 3,64 (t a, 4H, J = 4,58 Hz), 2,76 (t a, 4H, J = 4,58 Hz). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 197 (M+H, 100). ¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ: -124,455,

5 Parte C

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol

Se añadió dimetilaminopiridina (0,28 g, 2,25 mmol) a una solución de cloruro del ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-
10 pirazol-5-carboxílico (0,46 g, 1,88 mmol) y N-(3-fluoro-4-aminofenil)morfolina (0,37 g, 1,88 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 0,070 g de 1-(3-ciano-fenil)-3-metil-5-((3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol puro. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,50 (s, 1H) 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,87 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 9,15 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 9,34 Hz), 6,93 (s, 1H), 3,69 (t a, 4H, J = 4,58 Hz), 2,92 (t a, 4H, J = 4,58 Hz), 2,28 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 406 (M+H, 100), 833 (2M+Na). ¹⁹F RMN (dmsO-d₆, 300 MHz) δ: -122,081.

Parte D

20 *Preparación de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol*

Se disolvió 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol (0,070 g, 0,173 mmol) en 2 ml de cloroformo y 2 ml de etanol a 0°C. Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno en la mezcla de reacción durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se puso a alto vacío durante 2 h. Después, el imidato en bruto se disolvió en 2 ml de etanol y a la solución se le añadió carbonato de amonio (0,25 g, 2,60 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 72 h y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por procedimientos de HPLC convencionales, dando 0,016 g de 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-((3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol en bruto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,53 (s, 1H), 9,40 (s, 2H), 9,12 (s, 2H), 7,93 (d, 1H, J = 1,71 Hz, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,53 (dd, 1H, J = 15 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 7,01 (m, 2H), 3,72 (t a, 4H, J = 4,52 Hz), 2,95 (t a, 4H, J = 4,6 Hz), 2,29 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 423 (M+H, 100). ¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ: -73,790 y -121,040. EMAR Calculado para C₂₂H₂₄N₆O₂F: 423,194478, encontrado 423,192755.

35

Ejemplo 225

Bis-trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]pirazol

40 Parte A

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((3'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol

Se añadió dimetilaminopiridina (0,18 g, 1,47 mmol) a una solución de cloruro del ácido N-(cianofenil)-3-metil-
45 pirazol-5-carboxílico (0,30 g, 1,22 mmol) y N-(3-fluoro-4-aminofenil)morfolina que se ha descrito anteriormente (0,24 g, 1,22 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 0,070 g de 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((3'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol puro. ¹H RMN(DMSO-d₆) δ: 10,50 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 7,62 (t, 1H, J = 7,87 Hz), 7,53 (m, 1H), 7,34 (d, 1H, J = 9,15 Hz), 6,99 (t, 1H, J = 9,34 Hz), 6,93 (s, 1H), 3,69 (t a, 4H, J = 4,58 Hz), 2,92 (t a, 4H, J = 4,58 Hz), 2,28 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 406 (M+H, 100) 833 (2M+Na). ¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ: -122,078.

Parte B

55 *Preparación de 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-((3'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)-pirazol*

Se suspendió 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-((3'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol (0,21 g, 0,519 mmol) con una cantidad catalítica de paladio sobre carbono (al 10%) en 15 ml de metanol y 1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se puso en el Hidrogenador Parr a 413,68 kPa (60 psi) durante 20 h. La mezcla de reacción se pasó a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por procedimientos de HPLC convencionales, dando 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-((3'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol puro. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,53 (s, 1H), 8,18 (s a, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J₁ = 15,0 Hz, J₂ = 2,2 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,33 (d, 2H, J = 7,33 Hz), 6,98 (dd, 1H, J₁ = 9,3 Hz, J₂ = 9,2 Hz), 6,86 (s, 1H) 4,07 (t a, 2H, J₁ = 2,9 Hz, J₂ = 2,6 Hz), 3,69 (t a, 4H, J₁ = 4,4 Hz, J₂ = 4,8 Hz), 2,91 (t a, 4H, J₁ = 4,9 Hz, J₂ = 4,8 Hz), 2,47 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 410 (M+H, 100). ¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ: -74,991 y -122,105. EMAR calculada para C₂₂H₂₅N₅O₂F: 410,199224, encontrado 410,197598.

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 226

Bis-trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-trifluorometil-5-((3-fluoro-4-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil)pirazol

5 Parte A

Preparación de 3-fluoro-4-(2-metilimidazol-1-il)nitro-benceno

10 Se añadió 2-metilimidazol (1,0 g, 12,18 mmol) a una solución de 3,4-difluoronitrobenceno en 100 ml de DMP. A la mezcla de reacción se le añadió carbonato potásico (2,02 g, 14,61 mmol) y se agitó vigorosamente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en 100 ml de acetato de etilo. Los productos orgánicos se lavaron con una solución de 6 x 50 ml de agua y 3 x 50 ml de salmuera. Los productos orgánicos resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio y los productos orgánicos resultantes se concentraron a presión reducida, dando 1,66 g de 3-fluoro-4-N-(2-metilimidazol-1-il)nitrobenceno en bruto. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ: 8,42 (dd, 1H, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 10 Hz), 8,21 (m, 1H), 7,86 (t, 1H, J = 8,4), 7,34 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 2,21 (s, 1H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 221,9 (M+H, 100). ¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ: -118,512.

20 Parte B

Preparación de 3-fluoro-4-(2-metilimidazol-1-il)anilina

25 Se añadió 3-fluoro-4-N-(2-metilimidazol-1-il)nitrobenceno (1,66 g, 7,51 mmol) a una suspensión de paladio sobre carbono (10%) en 30 ml de metanol. La mezcla de reacción se puso en el Hidrogenador Parr a 413,68 kPa (60 psi) durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida, dando 1,40 g de la 3-fluoro-4-N-(2-metilimidazol-1-il)anilina en bruto. ¹H RMN (dmsO-d₆, 300 Mz) δ: 7,02 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,43 (m, 2H), 5,70 (s a, 1H), 2,07 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa). ¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ: -124,344.

30 Parte C

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-((3'-fluoro-4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)-aminocarbonil)pirazol

35 Se añadió dimetilaminopiridina (0,19 g, 1,56 mmol) a una solución de cloruro del ácido N-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-pirazol-5-carboxílico (0,39 g, 1,30 mmol) y 3-fluoro-4-(2-metilimidazol-1-il)anilina (0,25 g, 1,30 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 0,16 g de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-((3'-fluoro-4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)-aminocarbonil)pirazol puro. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 455,2 (M+H, 100).

Parte D

45 *Preparación de bis-trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-trifluorometil-5-((3'-fluoro-4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil)pirazol*

50 La transformación convencional del benzonitrilo (0,16 g, 0,344 mmol) obtenido en la parte C en la bencilamina por hidrogenación catalítica produjo 0,050 g de bis-trifluoroacetato de 1-(3-metilaminofenil)-3-trifluorometil-5-((3'-fluoro-4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil)pirazol después de la purificación por HPLC. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 11,25 (s, 1H), 7,91-7,52 (m, 10H), 4,12 (m, 2H), 2,43 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 459,1 (M+H, 100). EMAR (NH₃-Cl): Calculado para C₂₂H₁₉N₆O₄: 459,155647, encontrado 459,154688.

55 Ejemplos 230 y 231

Bis-trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-((2-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol

y

60 *1-(3-Carboxamidofenil)-3-trifluorametil-5-((2-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol*

Parte A

Preparación de 2-fluoro-4-(N-morfolino)anilina

65 Se añadió morfolina (10,0 ml, 115 mmol) a una mezcla de 4-bromo-2-fluoroanilina (1,03 g, 5,42 mmol), bromuro de cobre (I) (0,039 g, 0,27 mmol) y carbonato potásico (1,50 g, 10,84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 48 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,11 g

ES 2 331 860 T3

de 2-fluoro-4-(N-morfolino)anilina pura. ¹H RMN (DMSO-d6) δ: 6,73 (dd, 1H, J₁ = 8,8 Hz, J₂ = 9,9 Hz), 6,64 (dd, 1H, J₁ = 2,6 Hz, J₂ = 13,2 Hz), 6,57 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,02 (m, 4H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 197 (M+H, 100). ¹⁹F RMN (dmso-d6, 300 MHz) δ: -133.

5 Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-((2'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol

10 Se goteó 2-fluoro-4-(N-morfolino)anilina (0,11 g, 0,56 mmol) en 5 ml de cloruro de metileno en una solución en agitación de cloruro del ácido N-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-pirazol-5-carboxílico (0,17 g, 0,56 mmol) y dimetilaminopiridina (0,082 g, 0,67 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 0,19 g de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-[(2'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]pirazol en bruto. ¹H RMN (DMSO-d6) δ: 7,94 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,61 (dd, 2H, J₁ = 7,7 Hz, J₂ = 8,1 Hz), 7,12 (s, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,14 (m, 4H).

15 Parte C

20 *Preparación de bis-trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-trifluoro-metil-5-((2'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)amino-carbonil)pirazol y 1-(3-carboxamidofenil)-3-trifluorometil-5-((2'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol*

25 La transformación de amidina de Pinner convencional del 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-((2'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol produjo 0,10 g de bis-trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-[(2'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]pirazol. ¹H RMN (dmso-d6, 300 MHz) δ: 10,35 (s, 1H), 9,40 (s a, 2H), 9,11 (s a, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (t, 2H), 7,72 (t, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,84-6,71 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 476,5 (M+H, 100). EMAR (IQ): Calculado para C₂₂H₂₁N₆O₂F₄ 477,166212, encontrado 477,166415. ¹⁹F RMN (dmso-d6, 300 MHz) δ: -61,354, -74,772 y 0,002 g de 1-(3-carboxamidofenil)-3-trifluorometil-5-((2'-fluoro-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol después de la purificación por HPLC. ¹H RMN (DMSO-d6) δ: 10,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98-7,94 (m, 2H), 7,64-7,50 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,83-6,70 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 477,5 (M+H, 100). ¹⁹F RMN (DMSO-d6) δ: -61,274, -74,363. EMAR (IQ): Calculado para C₂₂H₂ON₅O₃F₄ 478,150228, encontrado 478,147507.

35 Ejemplo 232

Bis-trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-trifluorometil-5-((3-trifluorarmetil-9-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol

40 Parte A

Preparación de 3-trifluorometil-4-N-morfolinoanilina

45 Se añadió 3-trifluorometil-4-N-morfolinonitrobenceno (1,0 g, 3,62 mmol) a una suspensión de paladio sobre carbono (10%) en 25 ml de metanol. La mezcla de reacción se puso en 1 atmósfera de H₂ a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se pasó a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida, dando la anilina deseada con rendimiento cuantitativo. ¹H RMN (DMSO-d6) δ: 7,20 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,6), 6,81 (dd, 1H, J₁ = 2,9 Hz, J₂ = 8,4 Hz), 3,80 (m, 4H), 3,74 (s a, 2H), 2,83 (t a, 4H, J = 4,4 Hz), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H). Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa) 247 (M+H, 100).

50 Parte B

55 *Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-((3'-trifluorometil-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol*

60 Se añadió dimetilaminopiridina (0,25 g, 2,01 mmol) a una suspensión ligera de 3-trifluorometil-4-N-morfolinoanilina (0,41 g, 1,67 mmol) y cloruro del ácido N-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-pirazol-5-carboxílico (0,50 g, 1,67 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 0,38 g de 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-((3'-trifluorometil-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol puro. ¹H RMN (dmso-d6, 300 MHz) δ: 7,79 (m, 5H), 7,62 (dd, 1H, J₁ = 7,7 Hz, J₂ = 8,1 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15 (s, 1H), 3,83 (t a, 4H, J = 4,4), 2,91 (t a, 4H, J = 4,4 Hz). Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa) 510 (M+H, 100). ¹⁹F RMN (DMSO-d6) δ: -61,033 y -62,854.

65

ES 2 331 860 T3

Parte C

Preparación de bis-trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-((3'-trifluorometil-4'-(N-morfolino)fenil)amino-carbonil)pirazol

5 Se transformó 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometil-5-((3'-trifluorometil-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol (0,38 g, 0,75 mmol) en la bencilamina correspondiente por reducción catalítica como se ha descrito anteriormente, produciendo 0,19 g de bis-trifluoroacetato de 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-((3'-trifluorometil-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol después de la purificación por HPLC. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,92 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55-7,49 (m, 4H), 4,11 (s a, 2H), 3,67-3,64 (m, 4H), 2,78 (t a, 4H, J = 4,4 Hz). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 514 (M+H, 100). ¹⁹F RMN (dmsO-d₆, 300 MHz) δ: -59,557, -61,305 y -74,290. EMAR (IQ): Calculado para C₂₃H₂₂N₅O₂F₆: 514,167770 encontrado 514,166332.

15 Ejemplo 233

1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluoro-2'-terc-butilaminosulfonyl-[1,1']-bifen-4-il) aminocarbonil]pirazol

20 Parte A

Preparación de 2,4-dioxohexanoato de etilo

25 Se disolvió metal de sodio (16,50 g, 717,39 mmol) en 200 ml de etanol. Cuando la solución se enfrió, a la solución se le añadió 2-butanona (64,26 ml, 717,39 mmol). Después de 0,10 h, a la mezcla de reacción se le añadió oxalato de dietilo (97,43 ml, 717,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 4 h, se concentró a presión reducida y se trató con 200 ml de una solución de ácido clorhídrico 1,0 M. Se extrajo con 200 ml de EtOAc y los productos orgánicos se lavaron con una solución de 2 x 150 ml de agua y 2 x 150 ml de salmuera. Los productos orgánicos resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida, dando 21,13 g de 2,4-dioxohexanoato de etilo puro. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 14,40 (s a, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 2H), 2,54 (c, 2H, J = 7,7 Hz), 1,41-1,36 (m, 3H), 1,18 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Parte B

Preparación de (2-metilimino)-4-oxohexanoato de etilo

35 Se añadieron 2,4-dioxohexanoato de etilo (21,13 g, 0,12 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (0,26 g, 0,12 mmol) a una suspensión de tamices moleculares de 3 Å (30 g) en 500 ml de etanol anhidro. La mezcla de reacción se agitó mecánicamente durante 24 h. Después, la suspensión se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado resultante se concentró, dando el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida del material en bruto dio 6,07 g de (2-metilimino)-4-oxohexanoato de etilo puro. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 4,33 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 4,06 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,51 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,35 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 1,08 (t, 3H, J = 7,2 Hz). Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa) 201 (M+H, 60), 219 (M+NH₄, 100).

45 Parte C

Preparación de (N-(3-cianofenil)-3-etil)pirazol-5-carboxilato de etilo

50 A una solución de (2-metoxiimino)-4-oxohexanoato de etilo (1,0 g, 4,98 mmol) en 50 ml ácido acético glacial se le añadió clorhidrato de 3-ciano-fenilhidrazina (0,84 g, 4,98 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 0,98 g de (N-(3-cianofenil)-3-etil)pirazol-5-carboxilato de etilo. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 7,77-7,76 (m, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,56 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,89 (s, 1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 2,73 (c, 2H, J = 8,0 Hz), 1,33-1,27 (m, 6H). Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa) 270 (M+H, 100).

55 Parte D

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-((4-bromo-2-fluorofenil)aminocarbonil)pirazol

60 A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (2,06 g, 10,82 mmol) y (3-cianofenil)-3-etil)pirazol-5-carboxilato de etilo (0,97 g, 3,61 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno se le añadió gota a gota trimetilaluminio (2,0 M en hexanos, 5,41 ml, 10,82 mmol) durante 0,3 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se inactivó cuidadosamente una solución de ácido clorhídrico 1,0 M, se lavó con 4 x 50 ml de una solución de ácido clorhídrico 1,0 M, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,23 g de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(4-bromo-2-fluorofenil)aminocarbonil)pirazol. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,17 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,82 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H, J₁ = 8,0 Hz, J₂ = 7,7 Hz), 7,33 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,34 (t, 3H, J = 7,7 Hz). Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa) 415 (M+H, 100).

ES 2 331 860 T3

Parte E

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(3-fluoro-2-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol

5 A una solución purgada con nitrógeno de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-((4-bromo-2-fluorofenil)aminocarbonil)pirazol (0,23 g, 0,56 mmol), ácido 2-terc-butilaminosulfonilfenilbórico (0,17 g, 0,67 mmol) y carbonato sódico (0,12 g, 1,12 mmol) en 10 ml de etanol y 20 ml de tolueno se añadió tetraquistrifenilfosfina paladio catalítico. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,13 g de 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2'-fluoro-2-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,36 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 8,16 (m, 1H), 7,97 (d a, 1H, J = 3,0 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,54 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J₁ = 1,8 Hz, J₂ = 11,7 Hz), 7,25 (m, 2H) 6,76 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,79 (c, 2H, J = 8,0 Hz), 1,36 (t, 3H, J = 8,0 Hz), 1,06 (s, 9H). Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa) 546 (M+H, 100). ¹⁹F RMN (dmsd-d₆, 300 MHz) δ: -130,963.

Parte F

Preparación de 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluoro-(2-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il))aminocarbonil]pirazol

20 La transformación convencional del benzonitrilo obtenido en la parte C de la bencilamina a través de la reducción catalítica seguido de tratamiento con ácido trifluoroacético calentado a reflujo convirtió el 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(3-fluoro-2-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol en trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluoro-2-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol. El producto en bruto se purificó por técnicas de purificación por HPLC convencionales. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,01-7,98 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,45-7,25 (m, 5H), 7,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,66 (c, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 493,9 (M+H, 100). EMAR (IQ): Calculado para C₂₅H₂₄N₅O₃FS 493,158390, encontrado 493,156279.

Ejemplo 234

Trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-((3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)pirazol

Parte A

Preparación de cloruro del ácido 1-(3-cianofenil)-3-etilpirazol-5-carboxílico

40 A una solución enfriada (0°C) de 1-(3-cianofenil)-3-etilpirazol-5-carboxilato de etilo (7,13 g, 26,51 mmol) en 100 ml de agua y 150 ml de tetrahidrofurano se le añadió hidróxido de litio (1,33 g, 31,81 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a presión reducida. La solución acuosa resultante se lavó en 3 x 100 ml de éter dietílico y se acidificó con una solución de ácido clorhídrico concentrado, dando un precipitado de color blanco que se aisló por filtración al vacío. El sólido de color blanco se puso a alto vacío durante 24 h y se trató una porción (0,31 g, 1,27 mmol) con cloruro de oxalilo (0,17 ml, 1,90 mmol) y dimetilformamida (0,1 ml) en 10 ml de cloruro de metileno. Después de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se puso a alto vacío, dando el cloruro del ácido 1-(3-cianofenil)-3-etilpirazol-5-carboxílico en bruto. El cloruro del ácido en bruto se usó sin purificación adicional.

Parte B

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-((3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)pirazol

55 A una solución de clorhidrato de 2-fluoro-2'-metilsulfonilfenil)anilina (0,38 g, 1,27 mmol) y cloruro del ácido 1-(3-cianofenil)-3-etilpirazol-5-carboxílico en bruto (1,27 mmol) en 10 ml de diclorometano se le añadió dimetilaminopiridina (2,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida, produciendo 0,23 g de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-((2'-fluoro-2-metil-sulfonil-[1,1']-bifen-4-il))aminocarbonil)pirazol. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,42 (s, 1H), 8,06 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,85-7,60 (m, 6H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,20 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,08 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,67 (c, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa) 489 (M+H, 100).

Parte C

Preparación de 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)pirazol

65 A una suspensión de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-((2'-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)pirazol (0,103 g, 0,211 mmol) y cloruro de cobalto (0,003 g, 0,021 mmol) en 10 ml de metanol se le añadió borohidruro sódico (0,016 g, 0,422 mmol). Después de 1 h más, se añadió borohidruro sódico (0,016 g, 0,422 mmol). La mezcla

ES 2 331 860 T3

de reacción se dejó en agitación durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recogió en una solución de ácido clorhídrico 1,0 M, dando un precipitado de color blanco. El precipitado se aisló por filtración al vacío y el sólido se purificó por HPLC, dando 0,030 g de trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonilpirazol puro. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,45 (s, 1H) 8,06 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 7,77-7,61 (m, 5H), 7,47-7,31 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,07-4,06 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,66 (c, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 493 (M+H, 100). EMAR Calculado para C₂₆H₂₆N₄O₃FS: 493,170966, encontrado 493,172100.

10

Ejemplo 235

Trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2-fluoro-4-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)]aminocarbonilpirazol

15

Parte A

Preparación de 4-(2'-metiltioimidazol-1-il)nitrobenzono

20

A una suspensión en agitación de carbonato potásico (40,07 g, 22,60 mmol) en 175 ml de acetona se le añadió 1-(4-nitrofenil)imidazol-2-iona (5,0 g, 22,60 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota yodometano (1,44 ml, 23,05 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se recogió en 200 ml de agua. El producto acuoso se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, dando 5,29 g de 4-(2'-metiltioimidazol-1-il)nitrobenzono en bruto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,45 (s, 1H) 8,06 (dd, 1H, J₁ = 2,0 Hz, J₂ = 8,0 Hz), 8,38-8,33 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 2,52 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 236 (M+H, 100).

25

Parte B

30

Preparación de 4-(2'-metilsulfonilimidazol-1-il)nitrobenzono

35

A una solución enfriada (0°C) de 4-(2'-metiltioimidazol-1-il)nitrobenzono (1,05 g, 4,47 mmol) en 40 ml de diclorometano se le añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (1,54 g, 8,94 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se lavó con 3 x 75 ml de una solución de hidróxido sódico 1,0 M. Los productos orgánicos resultantes se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, dando 0,98 g de 4-(2'-metil-sulfonilimidazol-1-il)nitrobenzono en bruto. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,39 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,73 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,28-7,23 (m, 2H), 3,43 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IQ con amoníaco m/z (intensidad relativa) 268 (M+H, 100).

40

Parte C

45

Preparación de 4-(2'-metilsulfonilimidazol-1-il)anilina. La reducción catalítica convencional de 4-(2'-metilsulfonilimidazol-1-il)nitrobenzono (0,98 g, 3,67 mmol) con paladio sobre carbono (10%) en metanol dio 0,80 g de 4-(2'-metilsulfonilimidazol-1-il)anilina. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,24 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,15 (dd, 2H, J₁ = 18,3 Hz, J₂ = 18,6 Hz), 6,72 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,30 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IQ con amoníaco m/z (intensidad relativa) 238 (M+H, 100).

50

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-((2'-fluoro-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil))aminocarbonilpirazol

55

Se añadió dimetilaminopiridina (0,42 g, 3,48 mmol) a una solución de 4-(2'-metilsulfonilimidazol-1-il)anilina (0,37 g, 1,58 mmol) y cloruro del ácido 1-(3-cianofenil)-3-etilpirazol-5-carboxílico (1,58 mmol) en 15 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida, dando 0,37 g de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(2'-fluoro-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)]aminocarbonilpirazol. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 460,9 (M+H, 100), 482,9 (M+Na).

60

Parte D

Preparación de 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2'-fluoro-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)]aminocarbonilpirazol

65

La reducción catalítica convencional de 1-(3-cianofenil)-3-etil-5-[(2'-fluoro-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)]aminocarbonilpirazol con paladio sobre carbono (10%) en metanol dio 0,10 g de trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2'-fluoro-4'-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)]aminocarbonilpirazol después de la purificación por HPLC. ²H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 10,78 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,63 (d, 2H, J = 1,1 Hz), 7,49-

ES 2 331 860 T3

7,35 (m, 5H) 7,26 (d, 1H, J = 1,1 Hz), 6,98 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,67 (c, 2H, J = 7,7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7,7 Hz). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 464,9 (M+H, 100). EMAR calculado para C₂₃H₂₅N₆O₃S: 465,170886, encontrado 465,172332.

5 Ejemplo 236

1-[(6-(aminometil)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

10 Parte A

Preparación de 1-[pirid-2-il]-3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo

15 A una solución de 2-hidrazinopiridina (0,68 g, 6,24 mmol) en 15 ml de ácido acético glacial se le añadió 2-metoximino-4-oxopentanoato de etilo (0,90 g, 4,80 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 3:1 de hexanos/acetato de etilo), dando 0,4 g (36%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,45 (dd, 1H), 7,82 (td, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,25 (c, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,23 (t, 3H). Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa) 232 (M+H, 100).

25 Parte B

Preparación de 1-[6-cianopirid-2-il]-3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo

30 A una solución de 1-[pirid-2-il]-3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo (1,4 g, 6,05 mmol) en 10 ml de ácido acético glacial se le añadieron 6 ml (gran exceso) de H₂O₂ al 30%. La reacción se agitó a 100°C durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en carbonato sódico ac. saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron (MgSO₄) al vacío. El N-óxido en bruto resultante se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano y después se añadió cianuro de trimetilsililo (2,4 ml, 18,2 mmol) seguido de cloruro de dimetilcarbamoilo (1,7 ml, 18,2 mmol). La reacción se dejó en agitación a 65°C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 3:1 de hexanos/acetato de etilo), dando 0,66 g (43%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,98 (m, 2H), 7,61 (td, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,38 (c, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (t, 3H). Análisis de espectro de masas por IQ con amoniaco m/z (intensidad relativa) 257 (M+H, 100).

40 Parte C

Preparación de 1-[(6-cianopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol

45 A una solución de (2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amina (0,24 g, 0,78 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno a 25°C se le añadió gota a gota trimetilaluminio (1,2 ml de una solución 2,0 M en tolueno, 2,34 mmol). La solución resultante se dejó en agitación hasta que no se observó más desprendimiento de gas (15 min). A esta solución se le añadió 1-[6-cianopirid-2-il]-3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,78 mmol) en forma de una solución en cloruro de metileno. La solución resultante se agitó a 40°C durante 3 h, después se enfrió a 25°C y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. saturado. Después de la dilución con acetato de etilo, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 1:1 de hexanos/acetato de etilo), produciendo 0,15 g (38%) del compuesto del título en forma de un sólido. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 10,63 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,59 (td, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 0,97 (s, 9H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 515,1 (M+H, 100).

Parte D

60 *Preparación de 1-[(6-(aminometil)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

A una solución de 1-[6-cianopirid-2-il]-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol (0,14 g, 0,27 mmol) en 15 ml de etanol absoluto se le añadieron HCl 12 N (0,023 ml, 0,27 mmol) y catalizador de Pd al 10%/C (30 mg). La mezcla resultante se agitó en 1 atm de H₂ durante 18 h. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El residuo se recogió en 3 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a 80°C durante 20 min. Esta solución se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H₂O/CH₃CN con TFA al 0,5%) y se liofilizó, produciendo 70 mg (45%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,56 (s, 1H), 8,18 (s

ES 2 331 860 T3

ancho, 3H), 8,02 (m, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,02 (c ancho, 2H), 2,30 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 462,9 (M+H, 100).

5 Ejemplo 237

1-[(6-(N-hidroxiamidino)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol

10 *Preparación de 1-[(6-(N-hidroxiamidino)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol*

A una solución de 1-[(6-cianopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol (0,11 g, 0,21 mmol) en 5 ml de etanol absoluto se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (0,054 g, 0,77 mmol) y carbonato sódico (0,039 g, 0,36 mmol). Esta mezcla se agitó a 80°C durante 1 h y después se dejó enfriar. La
15 mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo sólido se trituró con éter, produciendo 80 mg (68%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 10,79 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,59 (td, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,43 (s ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 0,96 (s, 9H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 548,1 (M+H, 100).

20

Ejemplo 238

25 *1-[(6-amidinopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Preparación de 1-[(6-amidinopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

30 A una solución de 1-[(6-cianopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-terc-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol (0,28 g, 0,54 mmol) en 20 ml de etanol absoluto se le añadió trietilamina (0,38 ml, 2,7 mmol). Se burbujeó lentamente gas sulfuro de hidrógeno a través de esta solución (el exceso de H₂S se limpió mediante lejía Clorox) durante 20 min. El matraz se tapó con fuerza y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró al vacío. El residuo de tioamida en bruto se disolvió en 10 ml de acetona y después se añadieron
35 2 ml (gran exceso) de yoduro de metilo. La solución resultante se agitó a 60°C durante 2 h y después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol y después se añadió acetato amónico (1,8 ml de una solución en metanol 1,5 M, 2,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético, se agitó a 80°C durante 20 min, después se dejó enfriar y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H₂O/CH₃CN con TFA al 0,5%) y se liofilizó, produciendo 78 mg (24%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (d6-DMSO) δ: 10,70 (s, 1H), 9,36 (s ancho, 2H), 9,04 (s ancho, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,23 (s ancho, 2H), 6,87 (s, 1H), 2,33 (s, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 476,2 (M+H, 100). EMAR: calculado para C₂₃H₂₂N₇O₃S: 476,150485; Observado: 476,152830.

45

Ejemplo 239

50 *1-[6-amidinopirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

55 Preparación de 1-[(6-tiocarbonilamino)pirid-2-il]-3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo. A una solución de 1-[6-cianopirid-2-il]-3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo en 100 ml de etanol absoluto se le añadió trietilamina (2,7 ml, 19,4 mmol). Se burbujeó lentamente gas sulfuro de hidrógeno a través de esta solución (el exceso de H₂S se limpió mediante lejía Clorox) durante 20 min. El matraz se tapó con fuerza y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con HCl ac. al 10% y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, produciendo 1,1 g (97%) del compuesto del título que era lo suficientemente puro para usarse sin purificación. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,01 (s ancho, 1H), 8,55 (dd, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,58 (s ancho, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,22 (c, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,18 (t, 3H). Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa) 288,9 (M-H, 100).

65

ES 2 331 860 T3

Parte B

Preparación de 1-[(6-tiocarbonilamino)pirid-2-il]-3-metil-5-[(1-bromo-3-fluorofenil-4-il)aminocarbonil]pirazol

5 A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (2,17 g, 11,4 mmol) en 150 ml de cloruro de metileno se le añadió gota a gota trimetilaluminio (11,4 ml de una solución 2 M en tolueno, 22,8 mmol). Esta solución se agitó hasta que el desprendimiento de gas cesó (15-20 min) y después se añadió 1-[(6-tiocarbonilamino)pirid-2-il]-3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo (1,1 g, 3,8 mmol) en cloruro de metileno. La solución resultante se dejó en agitación a la temperatura de reflujo durante 18 h y después se enfrió y se inactivó mediante la adición gota a gota de cloruro de amonio ac. saturado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo sólido se purificó por trituración con éter y el sólido restante se secó al vacío, produciendo 1,26 g (76%) del compuesto del título. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 10,62 (s ancho, 1H), 10,20 (s ancho, 1H), 8,84 (s ancho, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,12 (t, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,30 (s, 3H) ppm.

Parte C

Preparación de 1-[(6-(N-terc-butiloxicarbonil)aminoiminometil)pirid-2-il]-3-metil-5-[(1-bromo-3-fluorofenil-4-il)aminocarbonil]pirazol

20 A una solución de 1-[(6-tiocarbonilamino)pirid-2-il]-3-metil-5-[(1-bromo-3-fluorofenil-4-il)aminocarbonil]pirazol (1,09 g, 2,51 mmol) en 100 ml de acetona se le añadieron 12 ml (gran exceso) de yoduro de metilo. La solución resultante se agitó a 60°C durante 2 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol y después se añadió acetato amónico (8,3 ml de una solución 1,5 M en metanol, 12,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 h, después se enfrió y se concentró al vacío, produciendo 1,0 g de la amidina en bruto. A 0,5 g (1,2 mmol) de este residuo en 10 ml de piridina se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0,52 g, 2,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,29 g, 2,4 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, HCl ac. al 10% y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 1:1 de hexanos/acetato de etilo), produciendo 0,15 g (24%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 9,08 (s ancho, 1H), 8,22 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (s, 9H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z 516,9/518,9 (M+H)⁺.

Parte D

Preparación de 1-[(6-(N-terc-butiloxicarbonil)aminoiminometil)pirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluoro-(2'-tiometoxi-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol

40 A una solución de 1-[(6-(N-terc-butiloxicarbonil)aminoiminometil)pirid-2-il]-3-metil-5-[(1-bromo-3-fluorofenil-4-il)aminocarbonil]pirazol (0,15 g, 0,29 mmol) en 15 ml de benceno se le añadieron ácido 2-tiometoxifenilo bórico (0,07 g, 0,42 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,01 g, 0,03 mmol), carbonato sódico (0,09 g, 0,85 mmol) y 0,80 ml de agua. Esta mezcla se desgasificó con una corriente de nitrógeno y después se añadió tetraquitrifetilfosfina paladio (0,06 g, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 24 h. La reacción se dejó enfriar, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró a través de celite y se concentró al vacío, produciendo 0,157 g (95%) del compuesto del título. Este material era suficientemente puro para usarse sin purificación. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,40 (t, 1H), 8,02 (s ancho, 2H), 7,60-7,20 (m, 10H), 6,56 (s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 560,9 (M+H, 100).

Parte E

Preparación de 1-[6-amidinopirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonyl-[1,1]-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

55 A una solución de 1-[(6-(N-terc-butiloxicarbonil)aminoiminometil)pirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluoro-(2'-tiometoxi-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol (0,157 g, 0,28 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno se le añadió ácido 3-cloroperóxibenzoico (0,17 g, 0,99 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con metabisulfito sódico ac. saturado, bicarbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a 80°C durante 20 min. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H₂O/CH₃CN con TFA al 0,5%) y se liofilizó, produciendo 80 mg (47%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (d₆-DMSO) δ: 10,52 (s, 1H), 9,42 (s ancho, 2H), 9,08 (s ancho, 2H), 8,31 (t, 1H), 8,12 (m, 3H), 7,78-7,73 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,33 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 493,9 (M+H, 100).

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 240

Trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-((2-metoxi-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol

5 Parte A

Preparación de 1-(3-N-(benciloxicarbonil)aminofenil)-3-metil-5-((2-metoxi-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol

10 A una solución de ácido 1-(3-N-(benciloxicarbonil)aminofenil)-3-metil-pirazol-5-carboxílico (183 mg, 0,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió PyBrop (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, 280 mg, 0,6 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (1 ml) y se agitó durante 10 min más. Después, a esta solución se le añadió 2-metoxi-4-N-morfolina-anilina (125 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. Después de que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente, se le añadió DOWEX (resina de intercambio iónico 50WX8-100, 0,5 g) y se agitó durante 0,5 h más. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó con salmuera (5 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía en columna con EtOAc, dando el producto (261 mg, al 95%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,42-7,31 (m, 10H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,41 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H) ppm.

20 Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 556 (M+H, 100).

Parte B

25 *Preparación de trifluoroacetato de 1-(3-aminofenil)-3-metil-5-((2-metoxi-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol*

A 1-(3-N-(benciloxicarbonil)aminofenil)-3-metil-5-((2-metoxi-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol (100 mg, 0,18 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución se concentró y se purificó en placas TLC con acetato de etilo, dando un líquido viscoso (60 mg, al 80%). ¹H RMN (CD₃OD) δ: 7,58 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 422 (M+H, 100).

35 Ejemplo 241

Trifluoroacetato de 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[4'-(3"-metil-5"-oxo-3"-pirazolin-2"-il)-fenil]aminocarbonil]pirazol

40 Parte A

Preparación de 1-(3-N-(benciloxicarbonil)aminofenil)-3-metil-5-((4'-(3"-metil-5"-oxo-3"-pirazolin-2"-il)-fenil)aminocarbonil)pirazol

45 A una solución de ácido 1-(3-N-(benciloxicarbonil)aminofenil)-3-metil-pirazol-5-carboxílico (150 mg, 0,41 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió PyBrop (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, 233 mg, 0,5 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta solución se le añadió N,N-dimetilpiridina (70 mg, 0,57 mmol) y se agitó durante 10 min más. Se añadió 2-(4-aminofenil)-3-metil-3-pirazolin-5-ona (125 mg, 0,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con HCl 1 N (10 ml) y salmuera (5 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se purificó por cromatografía en columna con EtOAc, produciendo el producto (260 mg). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 537,2 (M+1, 100).

Parte B

55 *Preparación de trifluoroacetato de 1-(3-aminofenil)-3-metil-5-((2'-metoxi-4'-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil)pirazol*

A 1-(3-N-(benciloxicarbonil)aminofenil)-3-metil-5-((4'-(3"-metil-5"-oxo-3"-pirazolin-2"-il)-fenil)aminocarbonil)pirazol (260 mg) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se concentró y se purificó en placas TLC con acetato de etilo, dando un líquido viscoso (120 mg, al 74,6% en dos etapas). ¹H RMN (CD₃OD) δ: 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 9 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 403,1 (M+H, 100).

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 242

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonyl-(1,1')-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol, sal del ácido trifluoroacético

5

Parte A

Preparación de 1,1-di(metiltio)etileno

10 En un matraz de 2 l equipado con un agitador mecánico y un condensador en atmósfera de argón se diluyó bromuro de metil magnesio (3,0 M en Et₂O, 84 ml, 252 mmol) a 1,0 M en THF (168 ml), manteniendo el recipiente a una temperatura por debajo de 40°C. Se añadió disulfuro de carbono (22,6 ml, 376 mmol) en THF (23 ml) durante 30 min y la reacción se mantuvo a 40°C durante 135 min. Se retiró del calor y la reacción se enfrió a -72°C. Se añadió diisopropilamida de litio (2,0 M en heptano, THF y benceno de etilo, 126 ml, 252 mmol) durante 35 min, manteniendo
15 la temperatura interna por debajo de -60°C. La pasta de color naranja-rojo oscuro espesa resultante se mantuvo a aprox. -60°C durante 160 min. Se añadió sulfato de dimetilo (48 ml, 504 mmol) durante 45 min y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 70 min. El agitador mecánico se apagó y la reacción permaneció a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla resultante se diluyó con Et₂O (300 ml) y se vertió en bicarbonato sódico ac. (al 20%, 500 ml). Se mantuvo una atmósfera de argón para todas las manipulaciones. Las fases se separaron y los productos orgánicos se extrajeron con bicarbonato sódico ac. (al 25%, 200 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a aproximadamente 100 ml. El aceite resultante se destiló al vacío (temperatura de cabeza 70°C, 10 Torr), produciendo 25,37 g de producto contaminado con etilbenceno, para un rendimiento estimado del producto puro (15,59 g, al 52%).
20 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 5,24 (s, 2H), 2,36 (s, 6H) ppm.

25

Parte B

Preparación de 4,4-di(metiltio)-2-oxo-but-3-enoato de metilo

30 Una solución de 1,1'-di(metiltio)etileno (19,73 g que contenía 9,95 g de compuesto, 83 mmol) en Et₂O (125 ml) se enfrió a -60°C en atmósfera de argón. Se añadió cloruro de oxalilo (5,6 ml, 64 mmol) durante 3 min, dejando que la temperatura interna alcanzara -55°C. La reacción se calentó a -15°C durante 20 min y se añadió metanol seco (20 ml, 494 mmol) durante 2 min. La reacción continuó calentándose y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se diluyó con Et₂O y se filtró en atmósfera de argón, produciendo un sólido de color amarillo (8,28 g, al 63%).
35 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 6,84 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,55 (s, 3H) ppm.

35

Parte C

Preparación de 1-(3-cianofenil)-3-(metiltio)pirazol-5-carboxilato de metilo

40 Una mezcla de 4,4-di(metiltio)-2-oxo-but-3-enoato de metilo (2,0 g, 9,7 mmol), trietilamina (1,5 ml, 10,7 mmol) y clorhidrato de m-cianofenilhidrazina (1,81 g, 10,7 mmol) se combinaron en metanol seco (20 ml) y se calentaron a reflujo durante 47 h. La reacción se evaporó y se cromatografió sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ seguido de EtOAc al 40%/hexanos), produciendo un intermedio parcialmente purificado (1,91 g), que se disolvió de nuevo en acetonitrilo (85 ml) y se calentó a reflujo durante 23 h. La mezcla de reacción en bruto se cromatografió sobre gel de sílice en
45 CH₂Cl₂, produciendo el pirazol deseado (780 mg, al 29%). ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,78 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) ppm.

Parte D

Preparación de 1-[3-(aminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-carboxilato de metilo

A una solución de 1-(3-cianofenil)-3-(metiltio)pirazol-5-carboxilato de metilo (777 mg, 2,8 mmol) en DMF seca (50 ml) se le añadieron CoCl₂ (39 mg, 0,30 mmol) y NaBH₄ (158 mg, 4,2 mmol). La solución inicial se volvió de color verde esmeralda y después se volvió de color negro intenso. Después de agitar durante 2 h, se añadió más cantidad de NaBH₄ (145 mg, 3,8 mmol). Después de 3 h más, se añadió más cantidad de CoCl₂ (330 mg, 2,5 mmol). La reacción continuó en agitación a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió metanol (10 ml) y se agitó durante 40 min, para interrumpir la reacción. La reacción se concentró a 30 ml y se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-100%/hexanos seguido de MeOH al 10-30%/CHCl₃), produciendo el producto deseado (198 mg, al 25%).
55 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,41 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, J = 7,3), 6,90 (s, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 2,54 (s, 3H) ppm.
60

Parte E

Preparación de 1-[3-(t-butoxicarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-carboxilato de metilo

65

Se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (184 mg, 0,84 mmol) a una suspensión de 1-[3-(aminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-carboxilato de etilo (195 mg, 0,70 mmol) en THF seco (8 ml). Después de agitar durante 3 h, se añadió más cantidad de THF (5 ml), para mejorar la solubilidad. La reacción se agitó 16 h más y se añadió más cantidad de

ES 2 331 860 T3

dicarbonato de di-*t*-butilo (54 mg, 0,25 mmol). Después de 5 h más, se añadió trietilamina (100 μ l, 0,72 mmol) y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se extrajo dos veces con H₂O. Los productos acuosos se combinaron y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron y se cromatografiaron sobre gel de sílice (EtOAc al 30%), produciendo el producto deseado (228 mg, al 86%). ¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,37 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,38 (d, 2H, J = 5,8), 3,79 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,46 (s, 9H) ppm.

Parte F

Preparación de ácido 1-[3-(*t*-butoxicarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-carboxílico

A una solución de 1-[3-(*t*-butoxicarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-carboxilato de metilo (50 mg, 0,13 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiOH ac. (1,0 M, 160 μ l, 0,16 mmol). La solución resultante se agitó durante 19 h. Se añadió más cantidad de LiOH (30 μ l, 0,03 mmol) y se agitó durante 3 h. La reacción se repartió entre H₂O y Et₂O/EtOAc. Los extractos acuosos se neutralizaron con HCl (0,1 M, 1,0 ml) y hielo. Esta solución acuosa se extrajo una vez con Et₂O/EtOAc. Se añadió más cantidad de HCl (0,1 M, 0,5 ml) y se extrajo adicionalmente con Et₂O/EtOAc. Se alcanzó un pH final de 3,5 con más cantidad de HCl (0,1 M, 0,4 ml). Éste se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron después de la acidificación, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron, produciendo el producto deseado (54 mg, al 100%). ¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,33 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 4,35 (d a, 2H, J = 4,4), 4,27 (s a, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Parte G

Preparación de 1-[3-(*t*-butoxicarbonilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol

Se añadió DMF (3 ó 4 gotas) a una mezcla de ácido 1-[3-(*t*-butoxicarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-carboxílico (94 mg, 0,26 mmol) y cloruro de oxalilo (35 μ l, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml). La solución resultante se agitó durante 55 min y se evaporó. Después de unos minutos a alto vacío, el compuesto se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (3 ml), se añadieron clorhidrato de 4-amino-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifenilo (85 mg, 0,30 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (85 mg, 0,70 mmol) y se agitó durante 20 h. La reacción se diluyó con H₂O y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con NaHCO₃ ac. seguido de HCl ac. (0,1 M, enfriado con hielo). Se añadió NaCl sólido, ayudando a la separación. La fase orgánica se retiró y la solución acuosa se extrajo 2 veces más con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexanos), produciendo el producto deseado (65 mg, al 43%). Análisis de espectro de masas por IEN m/z = 615 (M+Na)⁺.

Parte H

Preparación de 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Se disolvió 1-[3-(*t*-butoxicarbonilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol (65 mg, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y TFA (1 ml) y se agitó durante 17 h. La reacción se evaporó y se purificó por HPLC prep. (MeCN al 10-90%/H₂O/TFA al 0,5%), produciendo el producto deseado (37 mg, al 55%). ¹H RMN (DMSO) δ : 10,78 (s, 1H), 8,21 (s a, 2H), 8,08 (d, 1H, J = 7,7), 7,70 (m, 5H), 7,45 (m, 6H), 7,16 (s, 1H), 4,13 (d a, 2H, J = 4,8), 2,84 (s, 3H), 2,57 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z = 493 (M+H, 100).

Ejemplo 243

1-(3-aminometil-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

Parte A

Preparación de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-metil pirazol

A una mezcla de cloruro de 3-ciano-4-fluorofenilhidrazina estaño (10 g, 26,6 mmol) en ácido acético (150 ml) se le añadió 1,1,1-trifluoro-2,4-penpanodiona (4,09 g, 26,6 mmol). La mezcla de reacción se llevó a la temperatura de reflujo durante una noche. El ácido acético se retiró en el evaporador rotatorio a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico; se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano, 1:10), produciendo 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-metil pirazol (4,0 g). Espectro de masas por IQ m/z (intensidad rel.) 270 (M+H, 100).

ES 2 331 860 T3

Parte B

Preparación de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-bromometil pirazol

5 A una solución de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-metil pirazol (4,0 g, 14,87 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) se le añadieron NBS (2,65 g, 14,87 mmol) y peróxido de benzoílo (0,36 g, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se llevó a la temperatura de reflujo durante una noche. El disolvente se retiró en el evaporador rotatorio a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y bicarbonato sódico (80 ml sat.). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (60 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano, 1:10), produciendo 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-bromometil pirazol (2,5 g). Espectro de masas por IQ m/z (intensidad rel.) 348 (M+H, 100).

Parte C

15 *Preparación de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-hidroximetil pirazol*

A una solución de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-bromometil pirazol (2,5 g, 7,18 mmol) en DMSO (40 ml) se le añadieron óxido de cobre (I) (2,16 g, 15,08 mmol) y agua (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas, después se enfrió a TA y se agitó a TA durante una noche. Al día siguiente, la mezcla se filtró a través de celite, la capa de filtro se lavó con acetato de etilo (20 ml); el filtrado se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml); la fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 30 ml); se secó sobre sulfato sódico; se filtró, se concentró y la cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo:hexano, 1:6) produjo 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-hidroximetil pirazol (1,7 g). Espectro de masas por IQ m/z (intensidad rel.) 286 (M+H, 100).

25 **Parte D**

Preparación de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-hidroxicarbonilmetil pirazol

30 A una solución de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-hidroximetil pirazol (1,5 g, 5,26 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se le añadieron NaIO₄ (2,65 g, 11,05 mmol), cantidad catalítica de RuCl₃ y agua (30 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C a TA durante una noche. El acetonitrilo se retiró en el evaporador rotatorio a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (60 ml) y HCl (al 10%, 25 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-hidroxicarbonilmetil pirazol (1,4 g). Espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 298 (M-H, 100).

35

Parte E

1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-[(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol

40 A una solución de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-hidroxicarbonilmetil pirazol (0,20 g, 0,67 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadieron ClCOCOCl (0,84 g, 6,7 mmol) y una gota de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El cloruro de metileno y el exceso de ClCOCOCl se retiró en el evaporador rotatorio. El residuo se disolvió de nuevo en cloruro de metileno (20 ml) y a la solución se le añadieron 2'-metilsulfonyl-[1,1']-3-fluoro-4-amino-bifenilo (0,20 g, 0,67 mmol) y DMAP (0,25 g, 2,01 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Al día siguiente, el cloruro de metileno se retiró en el evaporador rotatorio a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y HCl (al 10%, 20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-[(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol (0,32 g). Espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.) 569 (M+Na, 100).

50

Parte F

1-(3-aminometil-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol, sal del ácido trifluoroacético

55

A una solución de 1-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol (50 mg) en etanol (20 ml) se le añadió paladio (al 10% sobre carbono activado, 40 mg). La mezcla se hidrogenó a 310,26 kPa (45 psi) durante una noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC (gradiente de FI), dando 1-(3-aminometil-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-[(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-pirazol (40 mg) en forma de la sal del ácido trifluoroacético. Espectro de masas por IEN z (intensidad rel.) 551 (M+H, 100).

60

65

ES 2 331 860 T3

Ejemplo 244

1-[3-(Aminometil)-fenil]-5-[3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo, sal del ácido trifluoroacético

5

Parte A

Preparación de 4-(2-furil)-2,4-dioxobutanoato de etilo

10 A una solución de etóxido sódico (75 ml de una solución al 21% en etanol, 0,20 mol) en 300 ml de etanol se le añadieron una mezcla de 2-acetilfurano (20,0 g, 0,18 mol) y oxalato de dietilo (26,5 g, 0,18 mol) en 200 ml de tetrahidrofuran durante 30 min. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con éter. Los sólidos se disolvieron en agua y se acidificaron con HCl al 10%. El producto acuoso se extrajo con acetato de etilo y la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, produciendo 21,9 g (57%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,68 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,62 (dd, 1H), 4,39 (c, 2H), 1,40 (t, 3H) ppm.

15

Parte B

Preparación de 1-[(3-ciano)fenil]-5-[fur-2-il]pirazol-3-carboxilato de etilo

20 A una solución de 4-(2-furil)-2,4-dioxobutanoato de etilo (3,00 g, 14,3 mmol) en 50 ml de etanol absoluto se le añadieron 3-hidrazinobenzonitrilo (2,09 g, 15,7 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (2,45 g, 14,3 mmol). Esta mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo, se filtró a través de una capa de gel de sílice y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en hexanos, produciendo 3,1 g (70%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,80-7,70 (m, 4H), 7,58 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z 308,1 (M+H)⁺.

25

Parte C

30

Preparación de 1-[(3-ciano)fenil]-5-[carboxi]pirazol-3-carboxilato de etilo

35 A una solución de 1-[(3-ciano)fenil]-5-[fur-2-il]pirazol-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,25 mmol) en 50 ml de una mezcla 2:3:2 de acetonitrilo/agua/tetracloruro de carbono se le añadieron peryodato sódico (3,13 g, 14,64 mmol) y tricloruro de rutenio hidrato (0,015 g, 0,071 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter, produciendo 0,9 g (96%) del compuesto del título. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,15 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,30 (c, 2H), 1,27 (t, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN: (AP+) m/z 286,1 (M+H)⁺.

40

Parte D

Preparación de 1-(3-cianofenil)-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo

45

50 A una solución de 1-[(3-ciano)fenil]-5-[carboxi]pirazol-3-carboxilato de etilo (0,49 g, 1,72 mmol) en 10 ml de benceno se le añadieron cloruro de oxalilo (0,22 ml, 2,58 mmol) y aproximadamente 3 gotas de dimetilformamida. Esta solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y después se añadieron (3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)amina (0,52 g, 1,72 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,63 g, 5,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl ac. al 10%, bicarbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 2:1 de hexanos/acetato de etilo), produciendo 0,70 g (76%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,32 (t, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,07 (d ancho, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 55 4,49 (c, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z 533,2 (M+H)⁺.

Parte E

Preparación de 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo, sal del ácido trifluoroacético

60

65 A una solución de 1-[(3-ciano)fenil]-5-[(3-fluoro)-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo (0,20 g, 0,38 mmol) en 100 ml de etanol absoluto se le añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético y 50 mg de catalizador de paladio al 10% sobre carbono. Esta mezcla se agitó en atmósfera de 344,73 kPa (50 psi) de hidrógeno en un aparato Parr durante 24 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H₂O/CH₃CN con TFA al 0,5%) y se liofilizó, produciendo 130 mg (53%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,76 (s, 1H), 8,64 (s ancho, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 5H), 7,28 (m, 2H),

ES 2 331 860 T3

7,12 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,21 (c, 2H), 3,88 (s ancho, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,19 (t, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z 537,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 245

Ácido 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxílico, sal del ácido trifluoroacético

10 A una solución de 1-[3-(aminometil)-fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo, sal del ácido trifluoroacético (0,03 g, 0,05 mmol) en 5 ml de 1:1 de etanol/agua se le añadió hidróxido potásico (0,013 g, 0,23 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se acidificó mediante la adición de varias gotas de ácido trifluoroacético. La reacción se concentró al vacío, el residuo se purificó por HPLC prep. (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H₂O/CH₃CN con TFA al 0,5%)
15 y se liofilizó, produciendo 15 mg (52%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 10,60 (s, 1H), 8,19 (s ancho, 3H), 8,06 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,69-7,51 (m, 5H), 7,50 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,11 (s ancho, 2H), 2,90 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z 509,2 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 246

1-[3-(aminometil)fenil]-3-[aminocarbonil]-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

25 Parte A

Preparación de 1-[3-(N-(terc-butiloxycarbonil)aminometil)-fenil]-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo

30 A una solución de 1-[3-(aminometil)-fenil]-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 244 (0,26 g, 0,40 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (0,09 g, 0,40 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,15 g, 1,20 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con HCl ac. al 10%, bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 2:1 de hexanos/acetato de etilo), produciendo 0,24 g (80%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,28 (t, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,89 (s ancho, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 4,86 (s ancho, 1H), 4,40 (c, 2H), 4,33 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,37 (s, 9H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa) m/z 635,2 (M-H, 100).

40 Parte B

Preparación de 1-[3-(aminometil)-fenil]-3-[aminocarbonil]-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol, sal del ácido trifluoroacético

45 A una solución de 1-[3-(N-(terc-butiloxycarbonil)aminometil)-fenil]-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo (0,24 g, 0,38 mmol) en 20 ml de 1:1 de tetrahydrofurano/agua se le añadió hidróxido potásico (0,08 g, 1,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 h, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con 1:1 de hexano/acetato de etilo. Los productos orgánicos se desecharon. La fase acuosa se acidificó con HCl ac. y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de acetonitrilo, se enfrió a 0°C y después se añadieron trietilamina (0,10 ml, 0,71 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,067 ml, 0,52 mmol). Esta mezcla se dejó en agitación durante 30 min, después se añadió amoniaco (0,95 ml de una solución 2 M en metanol, 1,88 mmol) y la reacción se dejó en agitación con calentamiento a temperatura ambiente durante 18 h. La
55 mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con HCl ac. al 10%, bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de ácido trifluoroacético, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de H₂O/CH₃CN con TFA al 0,5%) y se liofilizó, produciendo 115 mg (40%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 9,53 (s, 1H), 8,78 (s ancho, 3H), 8,04 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,15 (s ancho, 1H), 3,99 (s ancho, 2H), 2,60 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN (+ve) m/z (intensidad relativa) (IEN) m/z 508,2 (M+H, 100).

65

Ejemplo 247

1-[3-(Aminometil)-fenil]-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-4-carboxilato de etilo, sal del ácido trifluoroacético

5

Parte A

Preparación de bromuro de N-(3-cianofenil)-trifluoroacetohidrazonoilo

10 A una solución de sal HCl de 3-hidrazinobenzonitrilo (1,3 g, 7,66 mmol) en 20 ml de etanol absoluto se le añadió trifluoroacetaldehído etil hemiacetal (1,33 g, 9,19 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a 80°C durante 18 h y después la reacción se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de dimetilformamida y después se añadió N-bromosuccinimida (1,36 g, 7,66 mmol). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío, produciendo 2,1 g (95%) del compuesto del título que era suficientemente puro para usarse sin purificación. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 8,16 (s ancho, 1H), 7,47-7,30 (m, 4H) ppm.

15

Parte B

Preparación de 3-(2-furil)-3-oxopropanoato de etilo

20 A una suspensión de hidruro sódico lavado con hexano (3,5 g de dispersión al 60% en aceite mineral, 90,8 mmol) en 200 ml de tetrahidrofurano se le añadieron carbonato de dietilo (10,7 g, 90,8 mmol) y 2-acetilfurano (5,0 g, 45,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 1 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó por la adición lenta de HCl ac. al 10%. El tetrahidrofurano se retiró al vacío y el producto acuoso se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, produciendo 6,9 g (83%) del compuesto del título que era suficientemente puro para usarse sin purificación. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,61 (t, 1H), 7,27 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,20 (c, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,25 (t, 3H) ppm.

25

30 Parte C

Preparación de 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluorometil-5-[furil-2-il]pirazol-4-carboxilato de etilo

35 A una solución de 3-(2-furil)-3-oxopropanoato de etilo (1,87 g, 10,26 mmol) en 20 ml de etanol absoluto se le añadió etóxido sódico (2,6 ml de una solución al 21% en etanol, 6,84 mmol). Después, se añadió bromuro de N-(3-cianofenil)-trifluoroacetohidrazonoilo (1,0 g, 3,42 mmol) en etanol absoluto. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se diluyó con éter. Las fases se separaron y los productos orgánicos se lavaron con agua, carbonato sódico sat. y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 4:1 de hexanos/acetato de etilo), produciendo 0,80 g (63%) del compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 4,33 (c, 2H), 1,32 (t, 3H) ppm.

40

Parte D

Preparación de 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluorometil-5-[carboxi]pirazol-4-carboxilato de etilo

45 A una solución de 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluorometil-5-[furil-2-il]pirazol-4-carboxilato de etilo (0,75 g, 2,0 mmol) en 30 ml de una mezcla 2:3:2 de acetonitrilo/agua/tetracloruro de carbono se le añadieron peryodato sódico (1,92 g, 9,0 mmol) y tricloruro de rutenio hidrato (0,008 g, 0,04 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Este residuo se disolvió en 1:1 de hexanos/acetato de etilo y se extrajo con carbonato sódico ac. sat. La fase acuosa se acidificó con HCl y después se extrajo con acetato de etilo. Estos extractos de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, produciendo 0,40 g (56%) del compuesto del título que era suficientemente puro para usarse sin purificación. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,82 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 4,55 (c, 2H), 1,47 (t, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN (-ve) m/z (intensidad relativa) 352,1 (M-H, 100).

55

Parte E

Preparación de 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-4-carboxilato de etilo

60 A una solución de 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluorometil-5-[carboxi]pirazol-4-carboxilato de etilo (0,33 g, 0,93 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno se le añadieron cloruro de oxalilo (0,12 ml, 1,4 mmol) y aproximadamente 3 gotas de dimetilformamida. Esta solución se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y después se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,34 g, 2,79 mmol) y clorhidrato de (2-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)amina (0,28 g, 0,93 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl ac. al

65

ES 2 331 860 T3

10%, bicarbonato sódico ac. sat. y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 2:1 de hexanos/acetato de etilo), produciendo 0,25 g (95%) del compuesto del título. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 11,27 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,67-7,52 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 4,51 (c, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,45 (t, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN (+ve) m/z (intensidad relativa) 623,1 (M+Na, 100).

Parte F

10 *Preparación de 1-[3-(aminometil)-fenil]-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-4-carboxilato de etilo, sal del ácido trifluoroacético*

15 A una solución de 1-[(3-ciano)fenil]-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-4-carboxilato de etilo (0,13 g, 0,22 mmol) en 20 ml de etanol absoluto se le añadieron HCl conc. (0,018 ml, 0,22 mmol) y 20 mg de catalizador de paladio al 10% sobre carbono. Esta mezcla se agitó en 1 atm de hidrógeno durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna de fase inversa C18, elución con un gradiente de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ con TFA al 0,5%) y se liofilizó, produciendo 35 mg (21%) del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco, $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,22 (s, 1H), 8,21 (s ancho, 3H), 8,06 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,80-7,40 (m, 6H), 7,38 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H), 4,26 (c, 2H), 4,13 (c ancho, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,14 (t, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN (+ve) m/z (intensidad relativa) (AP+) 605,2 (M+H, 100).

Ejemplo 248

25 *1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

Parte A

30 *Preparación de 1-[3-(t-butoxicarbonilaminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol*

35 Se añadió DMF (3 gotas) a ácido 1-[3-(t-butoxicarbonilaminometil)fenil]-3-(metiltio)pirazol-5-carboxílico (553 mg, 1,5 mmol) y cloruro de oxalilo (260 μl , 3,0 mmol) en CH_2Cl_2 seco (30 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se evaporó. El sólido resultante se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 seco (30 ml) y se añadió 4-dimetilaminopiridina (585 mg, 4,8 mmol). Después de agitar 4 min, se añadió en porciones 4-amino-3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifenilo, clorhidrato (530 mg, 1,8 mmol) durante 5 min y se agitó durante 22 h. La reacción se extrajo una vez con NaHCO_3 sat. y después una vez con una solución enfriada de HCl 0,1 M. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se cromatógrafió sobre gel de sílice (EtOAc al 40-50%/hexanos), produciendo el producto deseado (376 mg, al 41%). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,38 (t a, 1H), 8,21 (dd, 1H, J = 7,7, J' = 1,1), 7,81 (s a, 1H), 7,65 (td, 1H, J = 7,4, J' = 1,4), 7,58 (td, 1H, J = 7,7, J' = 1,5), 7,43 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,17 (d, 1H, J = 8,8), 6,84 (s, 1H), 4,90 (s a, 1H), 4,39 (d, 2H, J = 6,3), 2,72 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Parte B

45 *Preparación de 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol*

50 Se disolvió 1-[3-(t-butoxicarbonilaminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol (287 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y TFA (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se evaporó y se purificó por HPLC prep. (MeCN al 10-70%/H₂O/TFA al 0,05%), produciendo el producto deseado (271 mg, al 92%). $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,60 (s, 1H), 8,25 (s a, 2H), 8,13 (d, 1H, J = 8,1), 7,82 (td, 1H, J = 7,3, J' = 1,5), 7,74 (m, 3H), 7,48 (m, 5H), 7,28 (d, 1H, J = 8,4), 7,23 (s, 1H), 4,16 (d, 2H, J = 5,8), 2,97 (s, 3H), 2,61 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IQPA m/z = 511 (M+H, 100).

Ejemplo 249

60 *1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonyl)pirazol, sal del ácido trifluoroacético*

65 Se añadió MCPBA (110 mg, al 57-86%) a 1-[3-(t-butoxicarbonilaminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonyl-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol (89 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La reacción se extrajo una vez con Na_2SO_3 sat. y después una vez con NaHCO_3 sat. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se disolvió de nuevo en CH_2Cl_2 (1,5 ml) y TFA (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La solución resultante se evaporó y se purificó por HPLC prep. (MeCN al 10-70%/H₂O/TFA al 0,05%), produciendo el producto deseado. $^1\text{H RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,75

ES 2 331 860 T3

(s, 1H), 8,20 (s a, 3H), 8,06 (dd, 1H, J = 8,0, J' = 1,5), 7,70 (m, 5H), 7,56 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,1 y 1,7 Hz, 1H), 4,11 (d, 2H, J = 5,5), 3,36 (s, 3H), 2,91 (s, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 543 (M+H, 100).

5 Ejemplo 250

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(4-(5-(metoxiaminocarbonil)imidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

10

Parte A

Una solución de 4-amino-nitrobenceno (5,3 g, 38,4 mmol) en alcohol etílico (50 ml) se trató con glioxilato de n-butilo (10,0 g, 76,9 mmol). Después de agitar a reflujo durante 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación. A la solución de la imina (10,0 g, 40,0 mmol) en alcohol metílico (50 ml) se le añadieron carbonato potásico (11,0 g, 80,0 mmol) e isocianato de tosilmetil (11,7 g, 60,0 mmol). La solución se agitó durante 1 h a ta y después el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se trató con una solución de cloruro sódico saturado y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se concentró y se trituró con alcohol metílico. El precipitado se recogió y se secó, produciendo un imidazol (5,9 g, al 59%, 2 etapas). La reducción de la anilina se realizó en MeOH y Pd al 10%/C a 344,73 kPa (50 psi) durante 18 h. EM (IEN) m/z (intensidad rel.), 216 (M+ +H, 100).

Parte B

25 Después, el producto de la parte A se acopló con ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilpirazol carboxílico mediante la metodología de cloruro de ácido que se ha descrito anteriormente. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 4:3), produciendo el producto puro acoplado. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 481 (M⁺+H, 100).

30 Parte C

El producto de la parte B (200 mg, 0,4 mmol) en THF (3 ml) se trató con NaOH 1 N (0,8 ml, 0,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 h a ta, después se acidificó a pH 7 con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El ácido resultante (100 mg, 0,2 mmol) se disolvió en THF (5 ml), se trató con DIEA (0,001 ml, 0,6 mmol), clorhidrato de metoxilamina (0,030 g, 0,36 mmol) y TBTU (83 mg, 0,2 mmol) y se agitó durante 18 h a ta. El residuo se trató con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (metanol/cloruro de metileno, 1:9) produjo el intermedio de hidroximato de metoxi (60 mg, al 56%). Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad rel.), 496 (M⁺⁺+H, 100). Después, la reducción del nitrilo en la bencilamina se realizó a partir de condiciones convencionales. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 3,74 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,78 (m, 2H), 7,80 (m, 3H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 442 (M⁺+H, 100).

45 Ejemplo 251

1-(3-aminometilfenil)-5-[(4-(5-metil-1,2,3-triazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol, sal del ácido trifluoroacético

50 Parte A

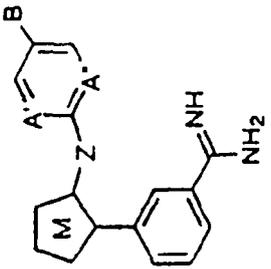
Una solución de [1-(4-nitrofenil)]5-metil-1,2,3-tiazol-1-il-carboxilato de 4-*terc*-butilo (Maybridge Chemical Company, 0,5 g, 1,6 mmol) en TFA (10 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se redujo, dando la anilina a partir de condiciones convencionales sin purificación. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,36 (s, 3H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 175 (M⁺+H, 100).

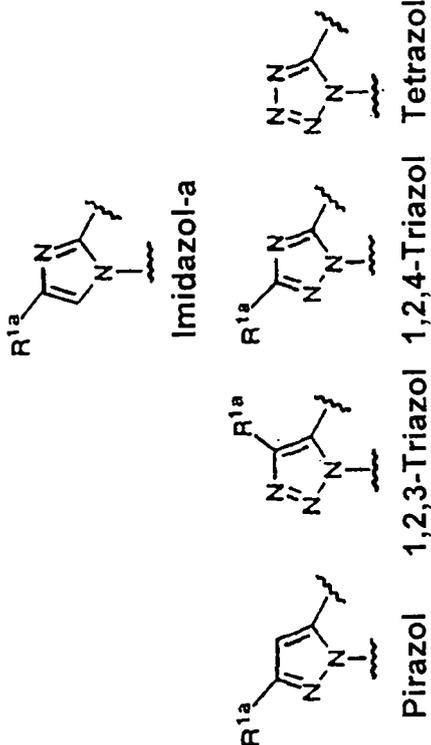
Parte B

60 Después, el intermedio se acopló al ácido 1-(3-cianofenil)-3-trifluorometilpirazol carboxílico mediante la metodología de cloruro de ácido que se ha descrito anteriormente seguido de reducción del nitrilo para dar la bencilamina y técnicas de purificación por HPLC de fase inversa y liofilización, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (CD₃OD) δ: 2,35 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 7,51 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,2 Hz, 2H) ppm. Análisis de espectro de masas por IEN m/z (intensidad relativa) 500 (M⁺+H, 100).

65

Tabla 1a

Ej.	Anillo M	Z	R ^{1a}	A'	A''	B	EM
							
9	imidazol-a	CONH	H	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	461,3
10	pirazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	475,2
11	pirazol	NHCO	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	475,2
12	pirazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-(5'-CF ₃ -tetrazo-1'-il)C ₆ H ₄	532,4
13	4-Cl-pirazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-t-Bu-NHSO ₂ -C ₆ H ₄	509,1
14	pirazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	529,0
15	4-CH ₃ O-pirazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	559,4
16	pirazol	CONCH	CH ₃	CH	CH	1-imidazolilo	386,2
17	pirazol	CONH	CH ₃	CH	CH	-O-2'-CH ₃ SO ₂ -C ₆ H ₄	490,3
18	pirazol	COCH ₂	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	474,2



19	1,2,3-triazol	CONH	H	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	463,1
20	tetrazol	CONH	-	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	452,2
23	tetrazol	SO ₂ CH ₂ -		C-Cl	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	532,2
24	tetrazol	CONH	-	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	463,3
25	pirazol	CONH	CH ₃	N	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	476,3
26	pirazol	CONH	CH ₃	N	N	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	477,2
27	pirazol	CONH	CH ₃	C-Cl	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	509,3
28	pirazol	CONH	CH ₃	C-F	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	493,2
29	pirazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -4-F-C ₆ H ₃	493,3
30	pirazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	464,3
31	pirazol	CONH	CH ₃	C-Cl	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	498,3
32	pirazol	CONH	CH ₃	C-F	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	482,2
33	pirazol	CONH	CH ₃	N	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	465,3
34	pirazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-F-C ₆ H ₄	414,3
35	pirazol	CONH	CH ₃	C-Cl	CH	2-F-C ₆ H ₄	448,0
36	pirazol	CONH	CH ₃	CH	CH	2-CH ₃ SO ₂ -C ₆ H ₄	474,3
37	pirazol	CONCH ₃	CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	489,3
38	pirazol	CONH	C ₄ H ₉	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	517,4
39	pirazol	CONH	C ₄ H ₉	N	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	518,2
40	pirazol	CONH	C ₄ H ₉	N	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	506,3
41	pirazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-CH ₃ SO ₂ -C ₆ H ₄	528,2
42	pirazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	518,2

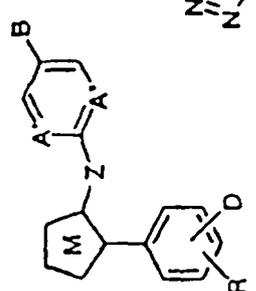
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

43	4-CH ₃ O-pirazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	548,3
45	imidazol-a	CONH	4-CH ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	475,3
46	1,2,3-triazol	CONH	H	N	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	463,3
47	1,2,3-triazol	CONH	H	CH	CH	2-CF ₃ -C ₆ H ₄	451,3
48	1,2,4-triazol	CONH	CF ₃	CH	CH	2-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	530,3

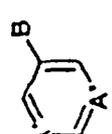
Tabla 1b

Ej.	M	Z	R ^{1a}	A-B	EM
49	pirazol	CONH	metilo	4-(4'-clorofenil)-tiazol-2-ilo	437,1
50	pirazol	CONH	metilo	2'-CF ₃ S-bifenilo	496,1
51	pirazol	CONH	metilo	2'-CF ₃ S(O)-bifenilo	512
52	pirazol	CONH	metilo	2'-CF ₃ S(O) ₂ -bifenilo	528,1
53	pirazol	CONH	metilo	4-carboximetil-C ₆ H ₄	378,2
54	pirazol	CONH	metilo	4-N,N-(CH ₃) ₂ NC(O)-C ₆ H ₄	391
55	pirazol	CONH	metilo	4-N,N-(CH ₃) ₂ NS(O) ₂ -C ₆ H ₄	426
56	pirazol	CONH	metilo	4-t-Bu-HNSO ₂ -C ₆ H ₄	455
57	pirazol	CONH	metilo	4-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄	381,3

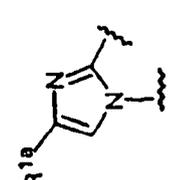
A menos que se indique otra cosa, D está en la posición meta y es amidino (AM) y R está ausente



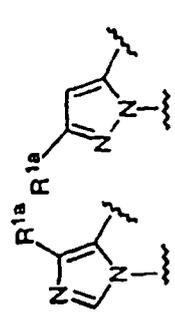
M



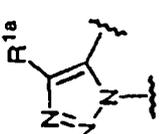
B



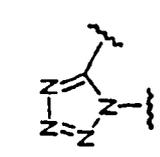
Imidazol-a



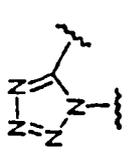
Imidazol-b



1,2,3-Triazol



1,2,4-Triazol



Tetrazol

58	pirazol	CONH	metilo	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	388,1
60	pirazol	CONCH ₃	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	489,2
61	pirazol	CONH	metilo	4'-F-bifenilo	493,1
62	pirazol	CONH	metilo	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-piridin-2-ilo	476,1
63	pirazol (D = -CN)	CONH	metilo	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-piridin-2-ilo	459,1
64	pirazol	CONH	metilo	2'-CF ₃ -bifenilo	464,2
65	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	476,1
66	pirazol	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -3-clorobifenilo	509,1
67	pirazol	CONH	metilo	2'-CF ₃ -3-clorobifenilo	498,1
68	pirazol	CONH	C ₄ H ₉	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	517,2
69	pirazol	CONH	C ₄ H ₉	2'-CF ₃ -bifenilo	507,2
70	pirazol	CONH	C ₄ H ₉	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-piridin-2-ilo	518,2
71	4-CH ₃ O-pirazol	CONH	CF ₃	2'-CF ₃ -bifenilo	548,2
72	pirazol	CONH	CF ₃	2'-CF ₃ -bifenilo	518,1
73	pirazol	CONH	CF ₃	2'-SO ₂ CH ₃ -bifenilo	528,1
74	pirazol	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -3-Br-bifenilo	553,1
75	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -3-Br-bifenilo	554,1
76	pirazol	COCH ₂	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	474,2
77	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	metilo	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-piridin-2-ilo	477,1
78	pirazol	CONH	CF ₃	5-(2'-t-Bu-HNSO ₂ -C ₆ H ₄)-pirimidin-2-ilo	587,2
79	pirazol	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-pirimidin-2-ilo	531,1
80	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-pirimidin-2-ilo	532,1

81	pirazol (D = -CN)	CONH	CF ₃	4'-imidazol-1-il-C ₆ H ₄	440,1
82	pirazol	CONH	CF ₃	4'-morfolin-1-il-C ₆ H ₄	459,2
83	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	CF ₃	4'-morfolin-1-il-C ₆ H ₄	460,1
84	pirazol	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)piridin-2-ilo	530,1
85	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)piridin-2-ilo	531,1
86	pirazol	CONH	CF ₃	4'-(3-metilitetrazol-1-il)C ₆ H ₄	456,2
87	pirazol	NHSO ₂	metilo	2'-naftilo	406,1
88	pirazol	NHSO ₂	metilo	2'-(4-bromo-C ₆ H ₄)	434,0
89	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	462,2
90	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	516,1
91	pirazol	CONH	metilo	5-(2'-CF ₃ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilo	465,2
92	pirazol	CONH	metilo	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirimidin-2-ilo	477,2
93	pirazol	CONH	metilo	2'-F-bifenilo	414,2
94	pirazol	CONH	metilo	3-Cl-2'-F-bifenilo	448,1
95	pirazol	CONH	metilo	3-F-2'-F-bifenilo	482,2
96	pirazol	CONH	metilo	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	493,1
97	pirazol	CONH	metilo	5-(2'-F-C ₆ H ₄)pirid-2-ilo	415,2
98	pirazol	CONH	metilo	5-(2'-t-Bu-NHSO ₂ -fenil) pirimidin-2-ilo	533,2
99	pirazol	CONH	metilo	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)-[1,6]-dihidropirimid-2-ilo	579,2
100	pirazol	CONH	metilo	4-pirid-3'-il-C ₆ H ₄	379,2
101	pirazol	CONH	metilo	2-(2'-piridil)etilo	349,2

102	pirazol	CONH	metilo	3-(C ₆ H ₄)propilo	362,2
103	pirazol	CONH	metilo	4-(pirid-2'-il)C ₆ H ₄	397,2
104	pirazol	CONH	metilo	4-(i-propoxi)C ₆ H ₄	378,2
105	pirazol	CONH	metilo	5-(2'-CF ₃ -fenil) pirimidin-2-ilo	466,2
107	pirazol	CONH	metilo	4-(piperidino-CO)C ₆ H ₄	431,1
108	pirazol (R = F)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	493
109	pirazol (D = CONH ₂) (R = F)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	494,1
111	pirazol	CONH	metilo	4-(pirazol-4'-il)C ₆ H ₄	386,3
112	pirazol	CONH	metilo	5-(2'-SO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)pirid-2-ilo	475,2
113	pirazol	CONH	metilo	5-(2'-SO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)pirimid-2-ilo	476,2
114	pirazol (D = -CN)	CONH	metilo	5-(2'-SO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)pirimid-2-ilo	459,0
115	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	metilo	5-(2'-SO ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)pirimid-2-ilo	477,1
116	pirazol (D = N-NH ₂ -AM)	CONH	metilo	2'-t-Bu-NHSO ₂ -bifenilo	490,2
117	pirazol (D = N-NH ₂ -AM)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	546,2
118	pirazol (D = N-Me-N-HO-AM)	CONH	metilo	2'-t-Bu-NHSO ₂ -bifenilo	561,2
119	pirazol (D = N-Me-AM)	CONH	metilo	2'-t-Bu-NHSO ₂ -bifenilo	545,2
120	pirazol (D = N-Me-AM)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	489,2
121	tetrazol	CONH	-	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)piridin-2-ilo	464,2
122	tetrazol (D = CONH ₂)	CONH	-	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)piridin-2-ilo	465,1
123	tetrazol	CONH	-	5-(2'-CF ₃ -C ₆ H ₄)piridin-2-ilo	453,2

124	tetrazol	CONH	-	4-Br-C ₆ H ₄	386,0
125	tetrazol (D = CONH ₂)	CONH	-	5-(2'-CF ₃ -C ₆ H ₄)piridin-2-ilo	454,1
129	imidazol-a	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	461
130	imidazol-a	CONH	4-metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	475,2
133	pirazol	CONH	metilo	4'-(N-benzoimidazol-1-il)C ₆ H ₄	436,2
134	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	metilo	4'-(N-benzoimidazol-1-il)C ₆ H ₄	437,2
135	pirazol	CONH	metilo	4-(2'-metilimidazol-1-il)C ₆ H ₄	400,2
136	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	metilo	4-(2'-metilimidazol-1-il)C ₆ H ₄	401,2
137	pirazol	CONH	metilo	4'-(1,2,4-triazol-2-il)C ₆ H ₄	387,2
138	pirazol	CONH	metilo	4'-ciclohexil-C ₆ H ₄	402,2
139	pirazol	CONH	metilo	bifenilo	396,2
140	pirazol	CONH	metilo	4'-morfolino-C ₆ H ₄	405,2
141	pirazol	CONH	metilo	4'-(2-CF ₃ -tetrazol-1-il)C ₆ H ₄	456,2
142	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	metilo	4'-(2-CF ₃ -tetrazol-1-il)C ₆ H ₄	443,2
143	pirazol	CONH	metilo	4-(CH ₃) ₂ NC(O)NH-C ₆ H ₄	406,2
144	pirazol	CONH	metilo	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	391,2
145	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	metilo	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	392,2
146	pirazol	CONH	metilo	4-tetrazol-1-il-C ₆ H ₄	388,2
147	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	metilo	4-tetrazol-1-il-C ₆ H ₄	389,2
148	pirazol	CONH	metilo	4-(N-acetilpiperazin-1-il)C ₆ H ₄	446,2

149	pirazol	CONH	metilo	4-(N-t-butoxicarbonil)piperazin-1-il)C ₆ H ₄	504,3
150	pirazol	CONH	metilo	4-(piperazin-1-il)C ₆ H ₄	404,2
151	pirazol	CONH	CF ₃	4-ciclohexilfenilo	456,2
152	pirazol	CONH	metilo	4-(N-morfolino)-3-cloro-C ₆ H ₄	439,2
153	pirazol	CONH	CH ₃ S	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	507,1
154	pirazol	CONH	CH ₃ SO	2'-N ₂ NSO ₂ -bifenilo	523,1
155	pirazol	CONH	CH ₃ SO ₂	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	539,1
158	pirazol	CONH	metilo	4-ciclopentiloxifenilo	404,2
159	pirazol	CONH	metilo	3-(pirid-2-il-NHCH ₂) C ₆ H ₄	426,2
160	pirazol	CONH	metilo	4-(N-imidazolil)fenilo	386,2
161	pirazol	CONH	CF ₃	4-(N-morfolino)-3-Cl-C ₆ H ₄	493,1
162	pirazol	CONH	metilo	4-(N-pirrolidino-carbonil)-3-Cl-C ₆ H ₄	451,2
163	pirazol	CONH	metilo	4-(N-morfolino-carbonil)-3-Cl-C ₆ H ₄	433,2
164	pirazol D = -CN,	CONH	CF ₃	4-(N-imidazolil)fenilo	423,2
165	pirazol	CONH	CF ₃	4-(N-imidazolil)fenilo	440,2
167	pirazol (D = CONH ₂)	COCH ₂	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	433,2
168	pirazol	CONH	metilo	4-N-pirrolidino-metilfenilo	403,2
169	pirazol (D = NH ₂)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	448,1

171	pirazol (D = NH ₂) (R = 4-Cl)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	482,0
172	pirazol (D = NH ₂) (R = 4-F)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	466,0
173	pirazol (D = NH ₂) (R = 4-OMe)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	478,1
174	tetrazol (D = NH ₂) (R = 4-Cl)	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	470,0
175	tetrazol (D = NH ₂) (R = 4-Cl)	CONH	-	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)piridin-2-ilo	471,2
176	tetrazol (D = NH ₂) (R = 4-OMe)	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	466,0
177	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	metilo	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)piridin-2-ilo	463,3
178	pirazol (D = CH ₂ NH ₂) (R = 4-CH ₃)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	476
179	pirazol (D = CH ₂ NH ₂) (R = 4-F)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	480
180	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	4-(N-pirrolidino-carbonil)C ₆ H ₄	458,2
181	pirazol (D = *)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	547,2
184	pirazol (D = ***)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	631,2
185	1-(pirid-2-il)-pirazol	CONH	metilo	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	452
186	1-(6-Br-pirid-2-il)-pirazol	CONH	metilo	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	530
187	tetrazol (D = 3-NH ₂) (R = 4-Cl)	CONH	-	3-Cl-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	504,0
188	tetrazol (D = 3-NH ₂) (R = 4-Cl)	CONH	-	4-(N-pirrolidino-carbonil)C ₆ H ₄	430
189	tetrazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	450,2
190	1,3,4-triazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	H	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	467,9
191	imidazol-d (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	448,2

192	imidazol-d (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	-	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	447
193	imidazol-d	CONH	-	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	461,2
194	pirazol (D = CH ₂ NHCH ₃)	CONH	metilo	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	494,1
195	pirazol (D = CH ₂ NHCH ₃)	CONH	metilo	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	492,2
196	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	3-CF ₃ 4-OCH ₃	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	545,1
197	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	2-F-4-(N-pirrolidino-carbonil)C ₆ H ₄	476,2
198	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-F-4-(N-pirrolidino-carbonil)C ₆ H ₄	476,2
199	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	515,1
200	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	534,1
201	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)[1,6-dihidro]pirimidin-2-ilo	520,1
202	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirimidin-2-ilo	518,1
203	pirazol (D = CH(CH ₃)-NH ₂)	CONH	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	530,1
206	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	532,9
207	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	5-(2'-H ₃ CSO ₂ -C ₆ H ₄)pirimidin-2-ilo	517,1
208	pirazol	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	546
209	pirazol	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	547,1
210	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	COCH ₂	CF ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	514,8
211	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CH ₂ SO ₂ -CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	540,1
212	pirazol	CONH	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	568,1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

213	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CH ₂ NH- SO ₂ CH ₃	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	572,1
214	pirazol (D = CH(=NH)NHCO ₂ CH ₃)	CONH	metilo	5-(2'-H ₂ NSO ₂ -C ₆ H ₄)pirimidin-2-ilo	535,1
215	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	metilo	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	461,2
216	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-CH ₃ -2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	530,2
217	1,2,3-triazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	-	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	466,1
218	pirazol (D = CH ₂ NH ₂) (R = 4-CH ₃)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	476,2
219	pirazol (D = CH ₂ NH ₂) (R = 4-F)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	480,2
220	pirazol (D = CH ₂ NH ₂) (R = 4-Cl)	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	497,1
221	pirazol (D = CH ₂ NH ₂) (R = 4-F)	CONH	CF ₃	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	551,9
222	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	metilo	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	480
223	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	metilo	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	479
224	pirazol	CONH	metilo	3-F-4-(N-morfolino)fenilo	423,2
225	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	metilo	3-F-4-(N-morfolino)fenilo	410,2
226	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-F-4-(2'-CH ₃ -imidazol-1-il)fenilo	459,2
230	pirazol	CONH	CF ₃	2-F-4-(N-morfolino)fenilo	477,2
231	pirazol (D = CONH ₂)	CONH	CF ₃	2-F-4-(N-morfolino)fenilo	478,1
232	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	3-CF ₃ -4-(N-morfolino)fenilo	514

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

233	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	etilo	3-F-2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	493,9
234	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	etilo	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	493
235	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	etilo	2-F-4-(2'-H ₃ CSO ₂ -imidazolil)fenilo	465,2
236	1-(6-NH ₂ CH ₂ -pirid-2-il)-pirazol	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	462,9
237	1-(6-C(=NH ₂)NOH-pirid-2-il)-pirazol	CONH	metilo	2'-t-BuHNSO ₂ -bifenilo	548,1
238	1-(6-AM-pirid-2-il)-pirazol	CONH	metilo	2'-H ₂ NSO ₂ -bifenilo	476,2
239	1-(6-AM-pirid-2-il)-pirazol	CONH	metilo	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	493,9
240	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	metilo	2-CH ₃ O-4-(N-morfolino)fenilo	422,2
241	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	metilo	4-(3'-CH ₃ -5'-oxo-3'-pirazolin-2'-il)fenilo	403,1
242	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	SCH ₃	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	493
243	pirazol (D = CH ₂ NH ₂) (R = 4-F)	CONH	CF ₃	2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	551
244	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CO ₂ Et	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	537,2
245	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	COOH	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	509,2
246	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CONH ₂	2-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	537,2
247	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	3-CF ₃ 4-CO ₂ Et	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	605,2
248	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	SCH ₃	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	511
249	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	SO ₂ CH ₃	3-F-2'-H ₃ CSO ₂ -bifenilo	543
250	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	4-((5-CH ₃ ONHC(O)imidazol-1-il)fenilo	442
251	pirazol (D = CH ₂ NH ₂)	CONH	CF ₃	4-(5-CH ₃ -1,2,3-triazol-1-il)fenilo	500

*D = Etilcarboxiamidino.

**D = 1"-imino-1"-N-morfolino)metilo.

***D = N-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonil)amidino.

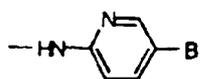
ES 2 331 860 T3

Las siguientes tablas contienen ejemplos representativos de la presente invención. Cada entrada en cada tabla pretende emparejarse con cada una de las fórmulas al inicio de la tabla. Por ejemplo, en la Tabla 2, el ejemplo 1 pretende emparejarse con cada una de las fórmulas a-1n y en la Tabla 3, el ejemplo 1 pretende emparejarse con cada una de las fórmulas a-1n.

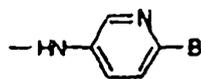
5

Los siguientes grupos se incluyen para el grupo A en las siguientes Tablas.

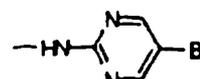
10



2-piridilo

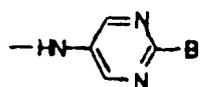


3-piridilo

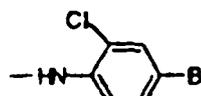


2-pirimidilo

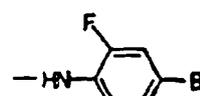
15



5-pirimidilo

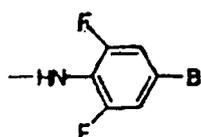


2-Cl-fenilo



2-F-fenilo

25



2,6-diF-fenilo

30

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

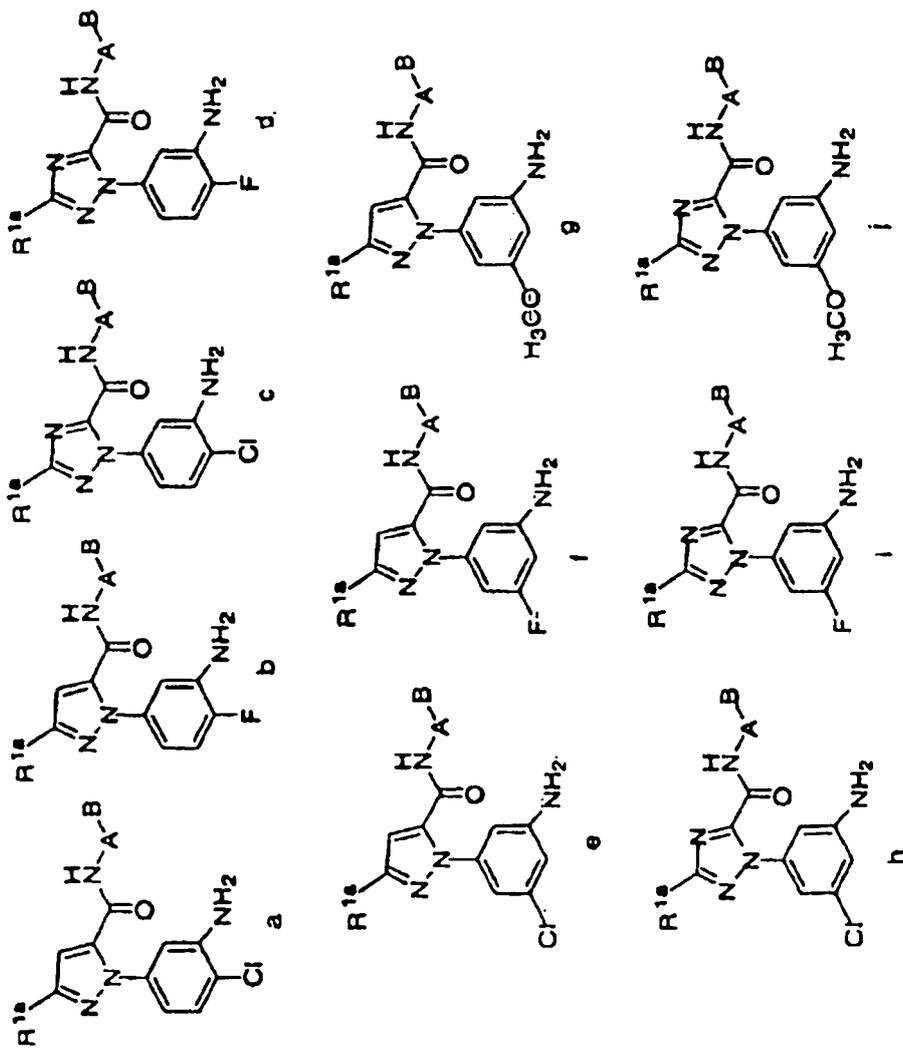
50

55

60

65

Tabla 2



5

10

15

20

25

30

35

40

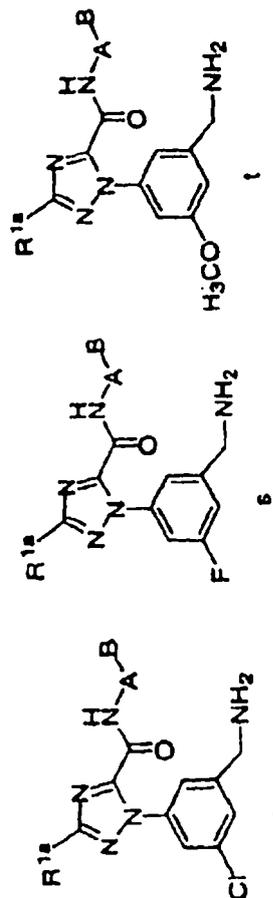
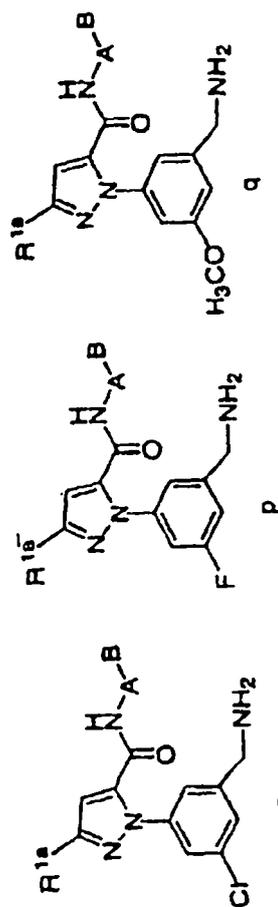
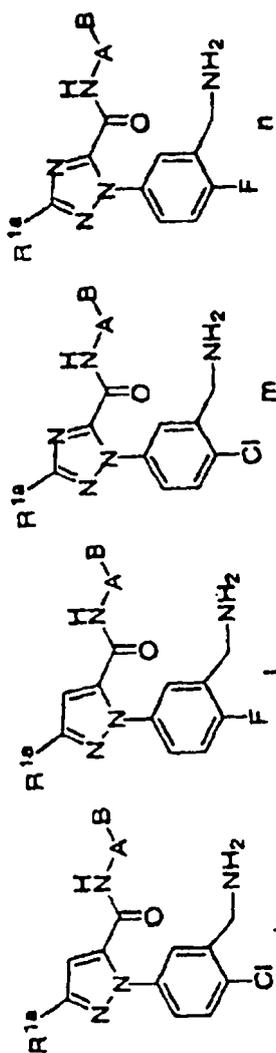
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

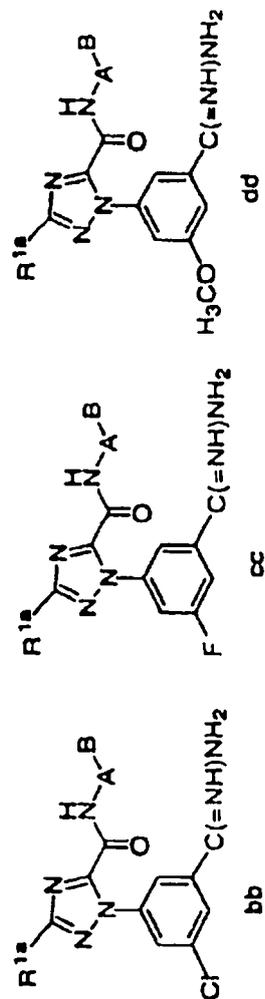
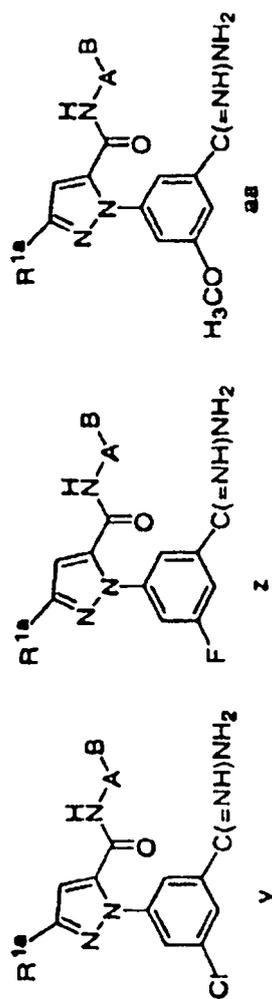
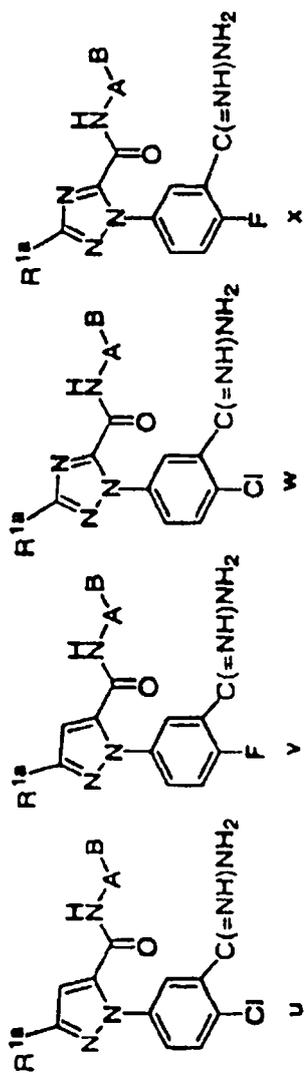
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

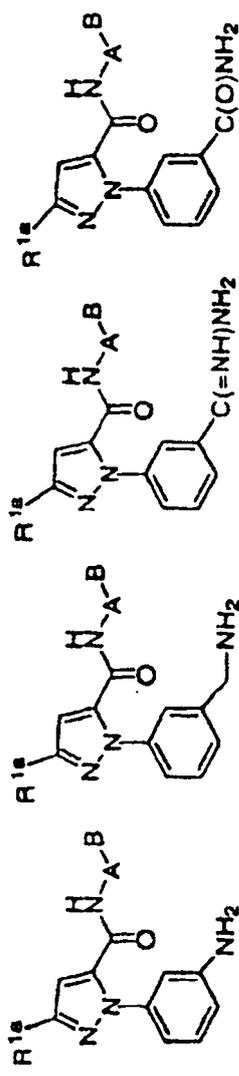
45

50

55

60

65

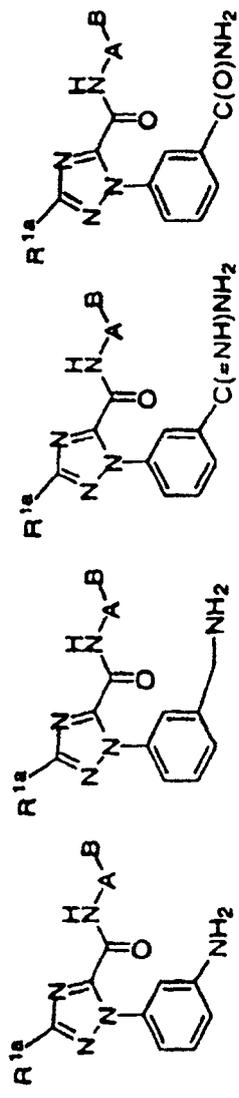


rr

qq

pp

oo



ss

tt

uu

ww

Ej N°	R ^{1a}	
	A	B
1	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
2	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
3	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
4	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	fenilo	4-morfolino
6	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
7	fenilo	4-morfolinocarbonilo
8	fenilo	2-metil-1-imidazolilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

9	CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
10	CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
11	CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
12	CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
13	CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
14	CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
16	CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
17	CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
18	CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
19	CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
20	CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
21	CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
22	CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
23	CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
24	CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
25	CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
26	CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
27	CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
28	CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
29	CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
30	CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
31	CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo

5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55	32	CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	33	CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	34	CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	35	CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	36	CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	37	CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	38	CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	39	CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	40	CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	41	CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	42	CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	43	CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	44	CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	45	CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	46	CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	47	CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	48	CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	49	CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	50	CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	51	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	52	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	53	CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	54	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60				
65				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

55	CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
56	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
57	CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
58	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
59	CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
60	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
61	CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
62	CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
63	CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
64	CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
65	CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
66	CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
67	CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
68	CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
69	CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
70	CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
71	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
72	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
73	CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
74	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
75	CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
76	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
77	CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo

78	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
79	CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
80	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
81	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
82	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
83	CH ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
84	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
85	CH ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
86	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
87	CH ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
88	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
89	CH ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
90	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
91	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
92	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
93	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
94	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
95	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
96	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
97	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
98	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
99	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
100	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

101	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
102	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
103	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
104	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
105	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
106	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
107	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
108	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
109	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
110	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
111	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
112	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
113	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
114	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
115	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
116	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
117	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
118	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
119	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
120	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
121	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
122	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
123	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo

5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
124	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
125	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino	
126	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
127	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo	
128	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo	
129	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo	
130	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
131	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
132	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
133	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo	
134	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
135	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino	
136	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
137	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo	
138	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo	
139	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo	
140	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
141	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
142	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
143	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo	
144	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
145	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino	
146	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

147	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
148	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
149	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
150	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
151	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
152	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
153	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
154	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
155	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
156	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
157	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
158	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
159	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
160	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
161	CF ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
162	CF ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
163	CF ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
164	CF ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
165	CF ₃	fenilo	4-morfolino
166	CF ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
167	CF ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
168	CF ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
169	CF ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo

170	CF ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
171	CF ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
172	CF ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
173	CF ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
174	CF ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
175	CF ₃	2-piridilo	4-morfolino
176	CF ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
177	CF ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
178	CF ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
179	CF ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
180	CF ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
181	CF ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
182	CF ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
183	CF ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
184	CF ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
185	CF ₃	3-piridilo	4-morfolino
186	CF ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
187	CF ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
188	CF ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
189	CF ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
190	CF ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
191	CF ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
192	CF ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

193	CF ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
194	CF ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
195	CF ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
196	CF ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
197	CF ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
198	CF ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
199	CF ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
200	CF ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
201	CF ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
202	CF ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
203	CF ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
204	CF ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
205	CF ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
206	CF ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
207	CF ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
208	CF ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
209	CF ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
210	CF ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
211	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
212	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
213	CF ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
214	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
215	CF ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino

5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50	216	CF ₃	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	217	CF ₃	4-morfolinocarbonilo
	218	CF ₃	2-metil-1-imidazolilo
	219	CF ₃	5-metil-1-imidazolilo
	220	CF ₃	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	221	CF ₃	2-(aminosulfonil)fenilo
	222	CF ₃	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	223	CF ₃	1-pirrolidinocarbonilo
	224	CF ₃	2-(metilsulfonil)fenilo
	225	CF ₃	4-morfolino
	226	CF ₃	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	227	CF ₃	4-morfolinocarbonilo
	228	CF ₃	2-metil-1-imidazolilo
	229	CF ₃	5-metil-1-imidazolilo
	230	CF ₃	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	231	CF ₃	2,6-diF-fenilo
	232	CF ₃	2-(aminosulfonil)fenilo
	233	CF ₃	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	234	CF ₃	1-pirrolidinocarbonilo
	235	CF ₃	2-(metilsulfonil)fenilo
	236	CF ₃	4-morfolino
	237	CF ₃	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	238	CF ₃	4-morfolinocarbonilo
			2-metil-1-imidazolilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

239	CF ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
240	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
241	SCH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
242	SCH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
243	SCH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
244	SCH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
245	SCH ₃	fenilo	4-morfolino
246	SCH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
247	SCH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
248	SCH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
249	SCH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
250	SCH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
251	SCH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
252	SCH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
253	SCH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
254	SCH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
255	SCH ₃	2-piridilo	4-morfolino
256	SCH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
257	SCH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
258	SCH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
259	SCH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
260	SCH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
261	SCH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo

5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55	262	SCH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	263	SCH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	264	SCH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	265	SCH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	266	SCH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	267	SCH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	268	SCH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	269	SCH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	270	SCH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	271	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	272	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	273	SCH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	274	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	275	SCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	276	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	277	SCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	278	SCH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	279	SCH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	280	SCH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	281	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	282	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	283	SCH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	284	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60				
65				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

285	SCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
286	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
287	SCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
288	SCH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
289	SCH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
290	SCH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
291	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
292	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
293	SCH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
294	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
295	SCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
296	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
297	SCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
298	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
299	SCH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
300	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
301	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
302	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
303	SCH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
304	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
305	SCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
306	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
307	SCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo

5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
308	SCH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo	
309	SCH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo	
310	SCH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
311	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
312	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
313	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo	
314	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
315	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	4-morfolino	
316	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
317	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	4-morfolinocarbonilo	
318	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	2-metil-1-imidazolilo	
319	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	5-metil-1-imidazolilo	
320	SCH ₃	2,6-dif-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
321	SOCH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
322	SOCH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
323	SOCH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo	
324	SOCH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
325	SOCH ₃	fenilo	4-morfolino	
326	SOCH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
327	SOCH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo	
328	SOCH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo	
329	SOCH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo	
330	SOCH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

331	SOCH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
332	SOCH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
333	SOCH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
334	SOCH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
335	SOCH ₃	2-piridilo	4-morfolino
336	SOCH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
337	SOCH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
338	SOCH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
339	SOCH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
340	SOCH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
341	SOCH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
342	SOCH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
343	SOCH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
344	SOCH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
345	SOCH ₃	3-piridilo	4-morfolino
346	SOCH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
347	SOCH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
348	SOCH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
349	SOCH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
350	SOCH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
351	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
352	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
353	SOCH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo

5				
10				
15				
20				
25				
30	354	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
35	355	SOCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
40	356	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	357	SOCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
50	358	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
55	359	SOCH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
60	360	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
65	361	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	362	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	363	SOCH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	364	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	365	SOCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	366	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	367	SOCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	368	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	369	SOCH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	370	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	371	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	372	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	373	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	374	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	375	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	376	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

377	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
378	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
379	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
380	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
381	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
382	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
383	SOCH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
384	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
385	SOCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
386	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
387	SOCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
388	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
389	SOCH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
390	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
391	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
392	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
393	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
394	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
395	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
396	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
397	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
398	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
399	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo

400	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
401	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
402	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
403	SO ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
404	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
405	SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
406	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
407	SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
408	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
409	SO ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
410	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
411	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
412	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
413	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
414	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
415	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
416	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
417	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
418	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
419	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
420	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
421	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
422	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

423	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
424	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
425	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
426	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
427	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
428	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
429	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
430	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
431	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
432	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
433	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
434	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
435	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
436	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
437	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
438	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
439	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
440	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
441	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
442	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
443	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
444	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
445	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino

5					
10					
15					
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50	446	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
	447	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo	
	448	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo	
	449	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo	
	450	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
	451	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
	452	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
	453	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo	
	454	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
	455	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino	
	456	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
	457	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo	
	458	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo	
	459	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo	
	460	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
	461	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
	462	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
	463	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo	
	464	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
	465	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino	
	466	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
	467	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo	
	468	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo	
55					
60					
65					

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

469	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
470	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
471	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
472	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
473	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
474	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
475	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
476	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
477	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
478	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
479	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
480	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
481	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
482	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
483	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
484	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
485	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
486	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
487	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
488	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
489	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
490	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
491	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo

492	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
493	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
494	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
495	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
496	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
497	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
498	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
499	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
500	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
501	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
502	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
503	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
504	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
505	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
506	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
507	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
508	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
509	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
510	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
511	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
512	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
513	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
514	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

515	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
516	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
517	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
518	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
519	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
520	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
521	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
522	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
523	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
524	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
525	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
526	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
527	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
528	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
529	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
530	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
531	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
532	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
533	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
534	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
535	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
536	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
537	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

538	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
539	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
540	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
541	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
542	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
543	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
544	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
545	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
546	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
547	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
548	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
549	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
550	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
551	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
552	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
553	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
554	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
555	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
556	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
557	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
558	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
559	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
560	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

561	Cl	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
562	Cl	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
563	Cl	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
564	Cl	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
565	Cl	fenilo	4-morfolino
566	Cl	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
567	Cl	fenilo	4-morfolinocarbonilo
568	Cl	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
569	Cl	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
570	Cl	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
571	Cl	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
572	Cl	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
573	Cl	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
574	Cl	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
575	Cl	2-piridilo	4-morfolino
576	Cl	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
577	Cl	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
578	Cl	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
579	Cl	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
580	Cl	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
581	Cl	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
582	Cl	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
583	Cl	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo

584	Cl	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
585	Cl	3-piridilo	4-morfolino
586	Cl	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
587	Cl	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
588	Cl	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
589	Cl	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
590	Cl	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
591	Cl	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
592	Cl	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
593	Cl	2-pirimidilo	1-pirroolidinocarbonilo
594	Cl	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
595	Cl	2-pirimidilo	4-morfolino
596	Cl	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
597	Cl	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
598	Cl	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
599	Cl	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
600	Cl	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
601	Cl	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
602	Cl	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
603	Cl	5-pirimidilo	1-pirroolidinocarbonilo
604	Cl	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
605	Cl	5-pirimidilo	4-morfolino
606	Cl	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

607	Cl	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
608	Cl	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
609	Cl	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
610	Cl	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
611	Cl	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
612	Cl	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
613	Cl	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
614	Cl	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
615	Cl	2-Cl-fenilo	4-morfolino
616	Cl	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
617	Cl	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
618	Cl	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
619	Cl	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
620	Cl	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
621	Cl	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
622	Cl	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
623	Cl	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
624	Cl	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
625	Cl	2-F-fenilo	4-morfolino
626	Cl	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
627	Cl	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
628	Cl	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
629	Cl	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo

630	Cl	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
631	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
632	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
633	Cl	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
634	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
635	Cl	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
636	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
637	Cl	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
638	Cl	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
639	Cl	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
640	Cl	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
641	F	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
642	F	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
643	F	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
644	F	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
645	F	fenilo	4-morfolino
646	F	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
647	F	fenilo	4-morfolinocarbonilo
648	F	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
649	F	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
650	F	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
651	F	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
652	F	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

653	F	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
654	F	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
655	F	2-piridilo	4-morfolino
656	F	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
657	F	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
658	F	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
659	F	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
660	F	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
661	F	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
662	F	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
663	F	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
664	F	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
665	F	3-piridilo	4-morfolino
666	F	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
667	F	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
668	F	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
669	F	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
670	F	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
671	F	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
672	F	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
673	F	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
674	F	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
675	F	2-pirimidilo	4-morfolino

676	F	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
677	F	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
678	F	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
679	F	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
680	F	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
681	F	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
682	F	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
683	F	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
684	F	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
685	F	5-pirimidilo	4-morfolino
686	F	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
687	F	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
688	F	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
689	F	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
690	F	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
691	F	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
692	F	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
693	F	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
694	F	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
695	F	2-Cl-fenilo	4-morfolino
696	F	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
697	F	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
698	F	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

699	F	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
700	F	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
701	F	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
702	F	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
703	F	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
704	F	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
705	F	2-F-fenilo	4-morfolino
706	F	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
707	F	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
708	F	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
709	F	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
710	F	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
711	F	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
712	F	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
713	F	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
714	F	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
715	F	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
716	F	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
717	F	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
718	F	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
719	F	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
720	F	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
721	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo

5						
10						
15						
20						
25						
30						
35						
40						
45						
50						
55						
60						
65						
722	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo			
723	CO ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo			
724	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo			
725	CO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino			
726	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo			
727	CO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo			
728	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo			
729	CO ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo			
730	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo			
731	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo			
732	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo			
733	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo			
734	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo			
735	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino			
736	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo			
737	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo			
738	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo			
739	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo			
740	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo			
741	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo			
742	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo			
743	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo			
744	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo			

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

745	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
746	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
747	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
748	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
749	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
750	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
751	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
752	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
753	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
774	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
755	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
756	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
777	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
758	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
779	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
760	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
761	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
772	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
773	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
774	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
775	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
776	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
767	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo

5					
10					
15					
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					
768	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo		
769	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo		
770	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo		
771	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo		
772	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo		
773	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo		
774	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo		
775	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino		
776	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo		
777	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo		
778	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo		
779	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo		
780	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo		
781	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo		
782	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo		
783	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo		
784	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo		
785	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino		
786	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo		
787	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo		
788	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo		
789	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo		
790	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

791	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
792	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
793	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
794	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
795	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
796	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
797	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
798	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
799	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
800	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
801	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
802	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
803	CH ₂ OCH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
804	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
805	CH ₂ OCH ₃	fenilo	4-morfolino
806	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
807	CH ₂ OCH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
808	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
809	CH ₂ OCH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
810	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
811	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
812	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
813	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

837	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
838	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
839	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
840	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
841	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
842	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
843	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
844	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
845	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
846	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
847	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
848	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
849	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
850	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
851	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
852	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
853	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
854	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
855	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
856	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
857	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
858	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
859	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo

860	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
861	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
862	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
863	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
864	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
865	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
866	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
867	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
868	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
869	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
870	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
871	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
872	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
873	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
874	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
875	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
876	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
877	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
878	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
879	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
880	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
881	CONH ₂	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
882	CONH ₂	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

883	CONH ₂	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
884	CONH ₂	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
885	CONH ₂	fenilo	4-morfolino
886	CONH ₂	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
887	CONH ₂	fenilo	4-morfolinocarbonilo
888	CONH ₂	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
889	CONH ₂	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
890	CONH ₂	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
891	CONH ₂	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
892	CONH ₂	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
893	CONH ₂	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
894	CONH ₂	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
895	CONH ₂	2-piridilo	4-morfolino
896	CONH ₂	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
897	CONH ₂	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
898	CONH ₂	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
899	CONH ₂	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
900	CONH ₂	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
901	CONH ₂	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
902	CONH ₂	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
903	CONH ₂	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
904	CONH ₂	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
905	CONH ₂	3-piridilo	4-morfolino

5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50	906	CONH ₂	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	907	CONH ₂	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	908	CONH ₂	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	909	CONH ₂	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	910	CONH ₂	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	911	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	912	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	913	CONH ₂	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	914	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	915	CONH ₂	2-pirimidilo	4-morfolino
	916	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	917	CONH ₂	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	918	CONH ₂	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	919	CONH ₂	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	920	CONH ₂	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	921	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	922	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	923	CONH ₂	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	924	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	925	CONH ₂	5-pirimidilo	4-morfolino
	926	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	927	CONH ₂	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	928	CONH ₂	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
55				
60				
65				

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

929	CONH ₂	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
930	CONH ₂	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
931	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
932	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
933	CONH ₂	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
934	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
935	CONH ₂	2-Cl-fenilo	4-morfolino
936	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
937	CONH ₂	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
938	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
939	CONH ₂	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
940	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
941	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
942	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
943	CONH ₂	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
944	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
945	CONH ₂	2-F-fenilo	4-morfolino
946	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
947	CONH ₂	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
948	CONH ₂	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
949	CONH ₂	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
950	CONH ₂	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
951	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

952	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
953	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
954	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
955	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
956	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
957	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
958	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
959	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
960	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo

5

10

15

20

25

30

35

40

45

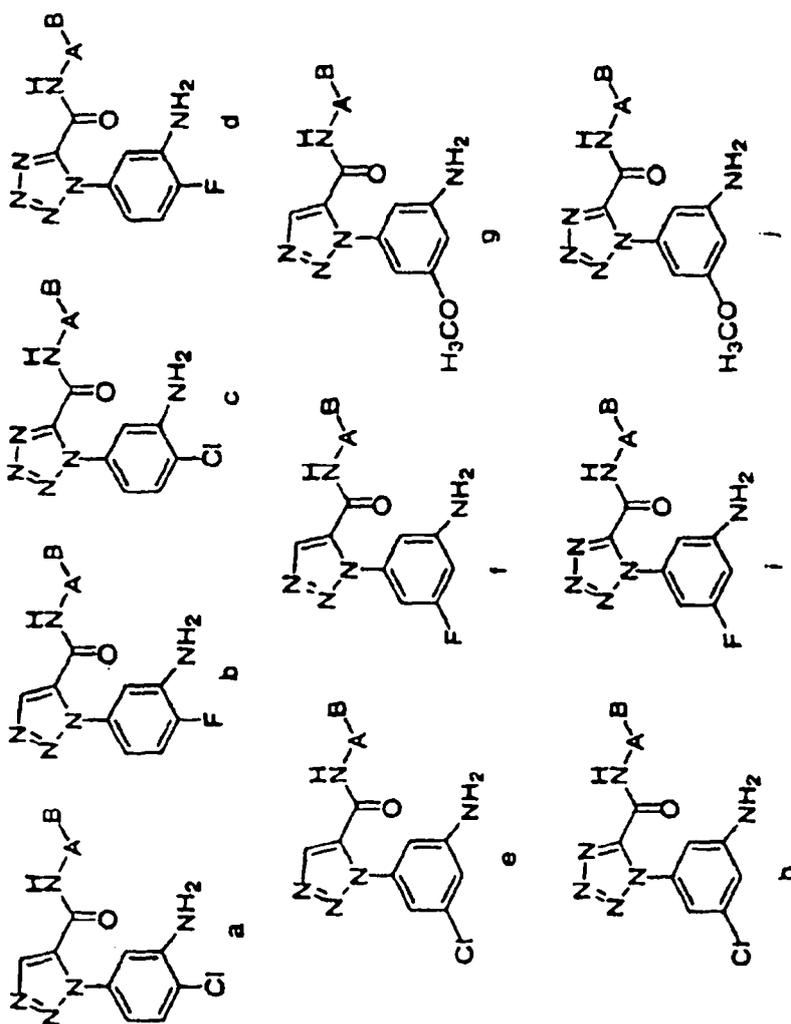
50

55

60

65

Tabla 3



5

10

15

20

25

30

35

40

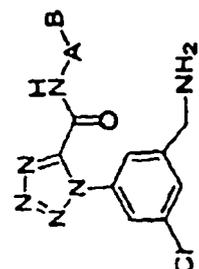
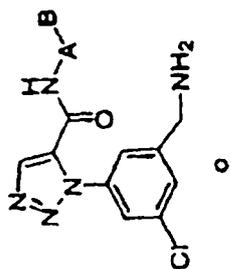
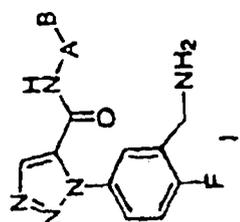
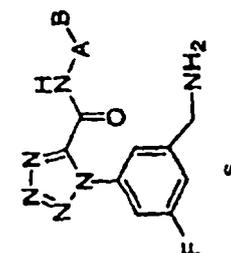
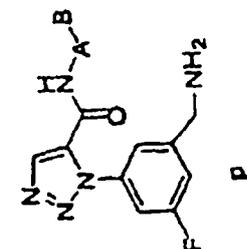
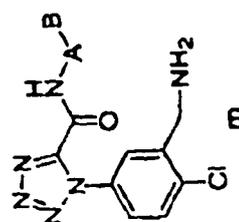
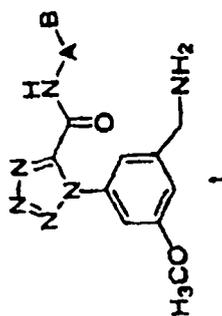
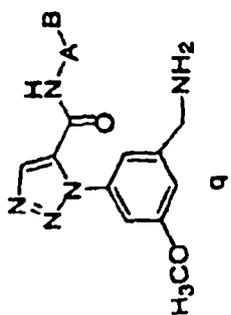
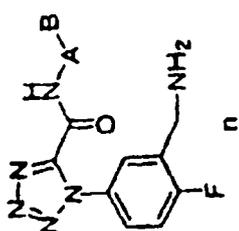
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

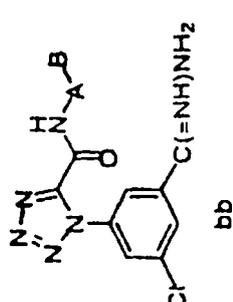
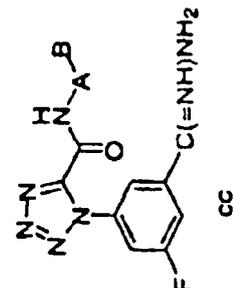
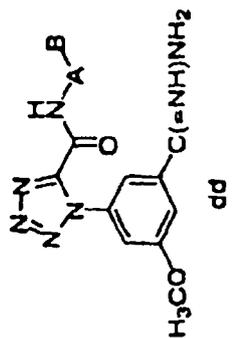
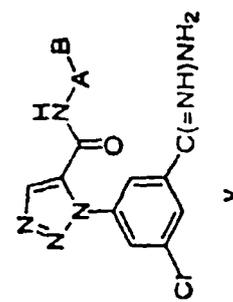
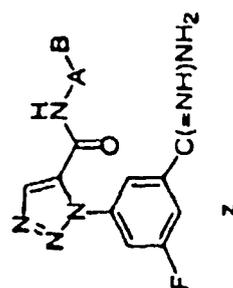
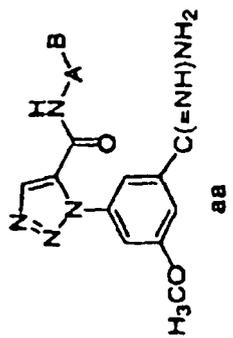
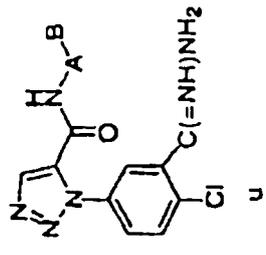
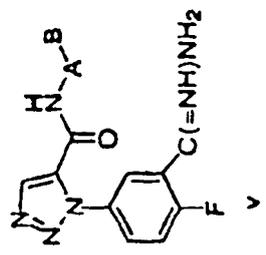
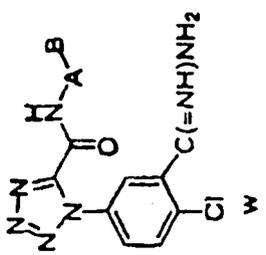
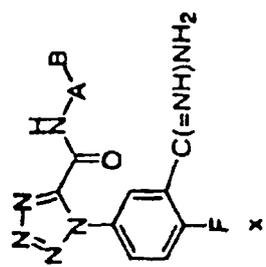
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

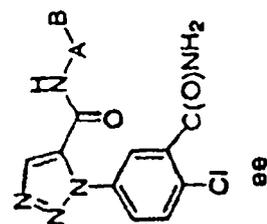
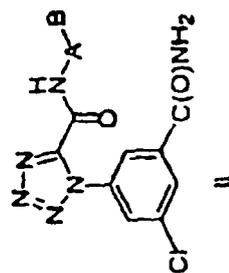
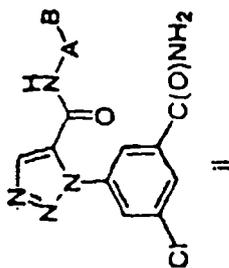
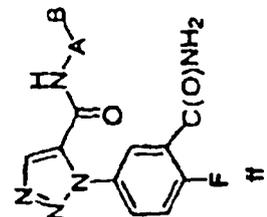
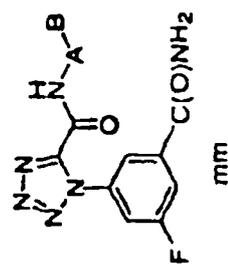
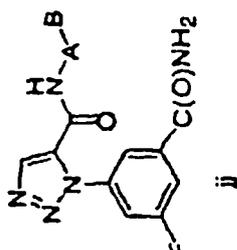
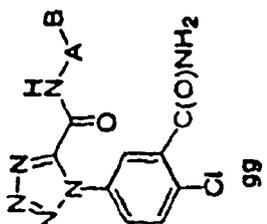
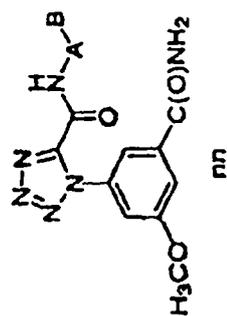
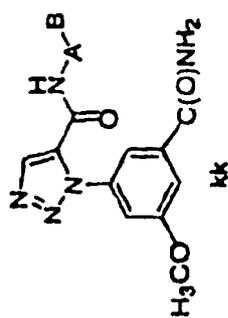
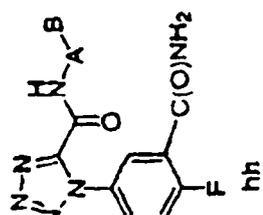
45

50

55

60

65



5

10

15

20

25

30

35

40

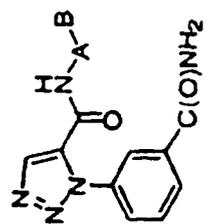
45

50

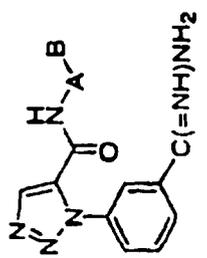
55

60

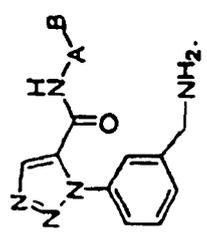
65



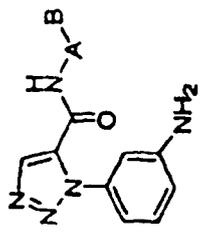
rr



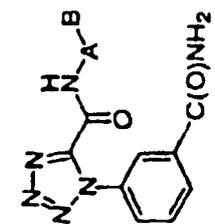
qq



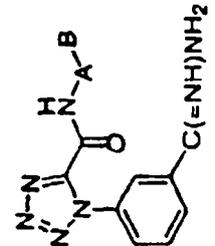
pp



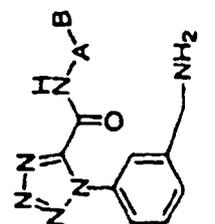
oo



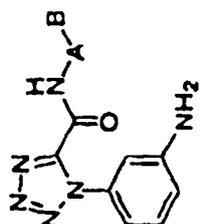
ww



uu



tt



ss

Ej. N°	A		B	
1	fenilo		2-(aminosulfonil)fenilo	
2	fenilo		2-(metilaminosulfonil)fenilo	
3	fenilo		1-pirrolidinocarbonilo	
4	fenilo		2-(metilsulfonil)fenilo	
5	fenilo		4-morfolino	
6	fenilo		2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
7	fenilo		4-morfolinocarbonilo	
8	fenilo		2-metil-1-imidazolilo	
9	fenilo		5-metil-1-imidazolilo	

5			
10			
15			
20			
25			
30			
35			
40			
45			
50			
55			
60			
65			
10	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
11	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
12	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
13	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo	
14	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
15	2-piridilo	4-morfolino	
16	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
17	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo	
18	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo	
19	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo	
20	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
21	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
22	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
23	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo	
24	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
25	3-piridilo	4-morfolino	
26	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
27	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo	
28	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo	
29	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo	
30	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
31	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
32	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

33	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
34	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
35	2-pirimidilo	4-morfolino
36	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
37	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
38	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
39	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
40	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
41	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
42	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
43	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
44	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
45	5-pirimidilo	4-morfolino
46	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-i)fenilo
47	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
48	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
49	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
50	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
51	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
52	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
53	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
54	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
55	2-Cl-fenilo	4-morfolino

56	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
57	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
58	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
59	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
60	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
61	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
62	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
63	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
64	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
65	2-F-fenilo	4-morfolino
66	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
67	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
68	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
69	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
70	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
71	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
72	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
73	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
74	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
75	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
76	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
77	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
78	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

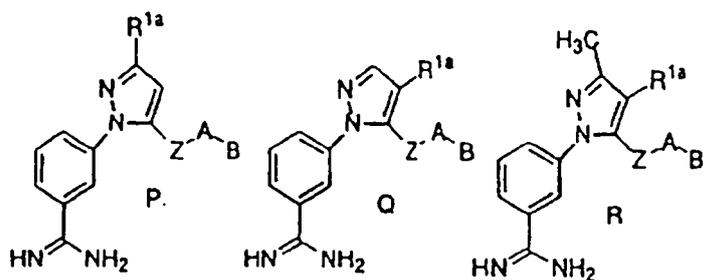
55

60

65

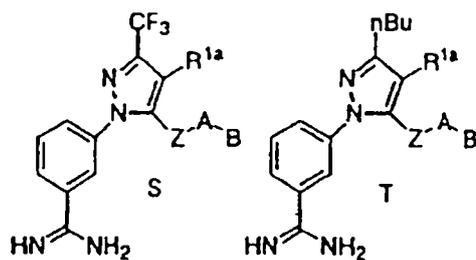
79	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
80	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo

5



10

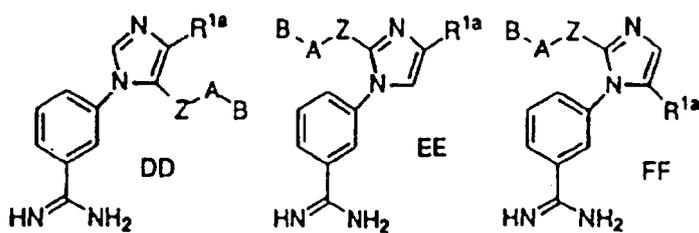
15



20

25

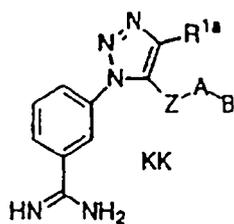
30



35

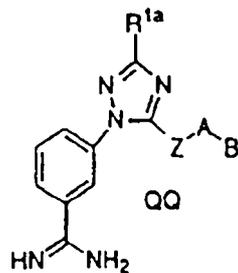
40

45



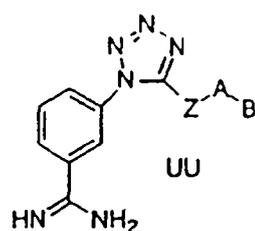
50

55



60

65



Ej N°	R ^{1a}	A	B
1	CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
2	CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
3	CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
4	CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	CH ₃	fenilo	4-morfolino
6	CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
7	CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
8	CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
9	CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
10	CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
11	CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
12	CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
13	CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
14	CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
16	CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
17	CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
18	CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
19	CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
20	CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
21	CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
22	CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
23	CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
24	CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
25	CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
26	CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
27	CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
28	CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo

ES 2 331 860 T3

	29	CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	30	CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	31	CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	32	CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	33	CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	34	CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	35	CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
15	36	CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	37	CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	38	CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
20	39	CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	40	CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	41	CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	42	CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	43	CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	44	CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	45	CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	46	CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	47	CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	48	CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	49	CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
40	50	CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	51	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	52	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	53	CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	54	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	55	CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	56	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	57	CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
55	58	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	59	CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	60	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	61	CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	62	CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
65	63	CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo

ES 2 331 860 T3

	64	CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	65	CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
5	66	CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	67	CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
10	68	CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	69	CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	70	CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	71	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	72	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	73	CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	74	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	75	CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	76	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	77	CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	78	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	79	CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
30	80	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	81	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	82	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	83	CH ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	84	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
40	85	CH ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
	86	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	87	CH ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
45	88	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	89	CH ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	90	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
50	91	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	92	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	93	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	94	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	95	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
60	96	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	97	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	98	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	99	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	100	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	101	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	102	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	103	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	104	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	105	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
15	106	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	107	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	108	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
20	109	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	110	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	111	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
25	112	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	113	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	114	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
30	115	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	116	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	117	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
35	118	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	119	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
40	120	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	121	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	122	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	123	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	124	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	125	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
50	126	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	127	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	128	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
55	129	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	130	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	131	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	132	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	133	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	134	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	135	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	136	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	137	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
10	138	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	139	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	140	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	141	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	142	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	143	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	144	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	145	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	146	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	147	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	148	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	149	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
30	150	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	151	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	152	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	153	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	154	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
40	155	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	156	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	157	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
45	158	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	159	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	160	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
50	161	CF ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	162	CF ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	163	CF ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	164	CF ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	165	CF ₃	fenilo	4-morfolino
60	166	CF ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	167	CF ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	168	CF ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	169	CF ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	170	CF ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	171	CF ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	172	CF ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	173	CF ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
10	174	CF ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	175	CF ₃	2-piridilo	4-morfolino
	176	CF ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
15	177	CF ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	178	CF ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
20	179	CF ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	180	CF ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	181	CF ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
25	182	CF ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	183	CF ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	184	CF ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
30	185	CF ₃	3-piridilo	4-morfolino
	186	CF ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	187	CF ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
35	188	CF ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	189	CF ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
40	190	CF ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	191	CF ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	192	CF ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	193	CF ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	194	CF ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	195	CF ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
50	196	CF ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	197	CF ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	198	CF ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
55	199	CF ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	200	CF ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	201	CF ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	202	CF ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	203	CF ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	204	CF ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonyl)fenilo
	205	CF ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
5	206	CF ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	207	CF ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
10	208	CF ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	209	CF ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	210	CF ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonyl-1-imidazolilo
15	211	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonyl)fenilo
	212	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonyl)fenilo
	213	CF ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	214	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonyl)fenilo
	215	CF ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	216	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	217	CF ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	218	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	219	CF ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
30	220	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonyl-1-imidazolilo
	221	CF ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonyl)fenilo
35	222	CF ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonyl)fenilo
	223	CF ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	224	CF ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonyl)fenilo
40	225	CF ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	226	CF ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	227	CF ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
45	228	CF ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	229	CF ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	230	CF ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonyl-1-imidazolilo
50	231	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonyl)fenilo
	232	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonyl)fenilo
55	233	CF ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	234	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonyl)fenilo
	235	CF ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
60	236	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	237	CF ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	238	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	239	CF ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	240	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	241	SCH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	242	SCH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	243	SCH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	244	SCH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	245	SCH ₃	fenilo	4-morfolino
15	246	SCH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	247	SCH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	248	SCH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
20	249	SCH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	250	SCH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	251	SCH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	252	SCH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	253	SCH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	254	SCH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	255	SCH ₃	2-piridilo	4-morfolino
	256	SCH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	257	SCH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	258	SCH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	259	SCH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
40	260	SCH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	261	SCH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	262	SCH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	263	SCH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	264	SCH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	265	SCH ₃	3-piridilo	4-morfolino
50	266	SCH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	267	SCH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
55	268	SCH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	269	SCH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	270	SCH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	271	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	272	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
65	273	SCH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo

ES 2 331 860 T3

	274	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	275	SCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	276	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	277	SCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
10	278	SCH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	279	SCH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	280	SCH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	281	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	282	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	283	SCH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	284	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	285	SCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	286	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	287	SCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	288	SCH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	289	SCH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
30	290	SCH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	291	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	292	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	293	SCH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	294	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
40	295	SCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	296	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	297	SCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
45	298	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	299	SCH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	300	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
50	301	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	302	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	303	SCH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	304	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	305	SCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
60	306	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	307	SCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
65	308	SCH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo

ES 2 331 860 T3

	309	SCH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	310	SCH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	311	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	312	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	313	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	314	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	315	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
15	316	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	317	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	318	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
20	319	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	320	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	321	SOCH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	322	SOCH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	323	SOCH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	324	SOCH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	325	SOCH ₃	fenilo	4-morfolino
	326	SOCH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	327	SOCH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	328	SOCH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	329	SOCH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
40	330	SOCH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
45	331	SOCH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	332	SOCH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	333	SOCH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	334	SOCH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	335	SOCH ₃	2-piridilo	4-morfolino
	336	SOCH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	337	SOCH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
55	338	SOCH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	339	SOCH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	340	SOCH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	341	SOCH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	342	SOCH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
65	343	SOCH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo

ES 2 331 860 T3

	344	SOCH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonyl)fenilo
	345	SOCH ₃	3-piridilo	4-morfolino
5	346	SOCH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	347	SOCH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	348	SOCH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
10	349	SOCH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	350	SOCH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonyl-1-imidazolilo
15	351	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonyl)fenilo
	352	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonyl)fenilo
	353	SOCH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	354	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonyl)fenilo
	355	SOCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	356	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	357	SOCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	358	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	359	SOCH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
30	360	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonyl-1-imidazolilo
	361	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonyl)fenilo
35	362	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonyl)fenilo
	363	SOCH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	364	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonyl)fenilo
40	365	SOCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	366	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	367	SOCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
45	368	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	369	SOCH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	370	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonyl-1-imidazolilo
50	371	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonyl)fenilo
	372	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonyl)fenilo
55	373	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	374	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonyl)fenilo
	375	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
60	376	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	377	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	378	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	379	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	380	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	381	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	382	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	383	SOCH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	384	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	385	SOCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
15	386	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	387	SOCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	388	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
20	389	SOCH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	390	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	391	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	392	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	393	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	394	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	395	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	396	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	397	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	398	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	399	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
40	400	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	401	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	402	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	403	SO ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	404	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	405	SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
50	406	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	407	SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	408	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
55	409	SO ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	410	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	411	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	412	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	413	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	414	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	415	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
5	416	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	417	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
10	418	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	419	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	420	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	421	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	422	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	423	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	424	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	425	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	426	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	427	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	428	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	429	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
30	430	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	431	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	432	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	433	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	434	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
40	435	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	436	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	437	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
45	438	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	439	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	440	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
50	441	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	442	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	443	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	444	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	445	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
60	446	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	447	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	448	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	449	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	450	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	451	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	452	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	453	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
10	454	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	455	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	456	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
15	457	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	458	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
20	459	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	460	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	461	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
25	462	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	463	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	464	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
30	465	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	466	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	467	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
35	468	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	469	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
40	470	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	471	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	472	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	473	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	474	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	475	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
50	476	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	477	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	478	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
55	479	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	480	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	481	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	482	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	483	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	484	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	485	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
5	486	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	487	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	488	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
10	489	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	490	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	491	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	492	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	493	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	494	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	495	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
	496	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	497	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	498	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	499	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
30	500	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	501	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	502	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	503	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	504	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
40	505	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	506	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	507	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
45	508	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	509	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	510	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
50	511	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	512	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	513	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	514	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	515	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
60	516	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	517	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	518	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	519	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	520	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	521	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	522	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	523	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
10	524	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	525	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	526	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
15	527	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	528	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
20	529	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	530	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	531	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
25	532	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	533	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	534	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
30	535	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	536	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	537	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
35	538	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	539	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
40	540	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	541	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	542	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	543	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	544	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	545	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
50	546	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	547	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	548	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
55	549	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	550	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	551	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	552	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	553	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	554	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
5		555	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	556	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
	557	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo	
10		558	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	559	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo	
	560	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
15		561	Cl	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	562	Cl	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
	563	Cl	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo	
20		564	Cl	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	565	Cl	fenilo	4-morfolino	
	566	Cl	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
25		567	Cl	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	568	Cl	fenilo	2-metil-1-imidazolilo	
	569	Cl	fenilo	5-metil-1-imidazolilo	
30		570	Cl	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	571	Cl	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo	
35		572	Cl	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	573	Cl	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo	
	574	Cl	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
40		575	Cl	2-piridilo	4-morfolino
	576	Cl	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo	
	577	Cl	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo	
45		578	Cl	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	579	Cl	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo	
	580	Cl	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo	
50		581	Cl	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	582	Cl	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo	
55		583	Cl	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	584	Cl	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo	
	585	Cl	3-piridilo	4-morfolino	
60		586	Cl	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	587	Cl	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo	
	588	Cl	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo	

ES 2 331 860 T3

	589	Cl	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	590	Cl	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	591	Cl	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	592	Cl	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	593	Cl	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	594	Cl	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	595	Cl	2-pirimidilo	4-morfolino
15	596	Cl	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	597	Cl	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	598	Cl	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
20	599	Cl	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	600	Cl	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	601	Cl	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
25	602	Cl	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	603	Cl	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	604	Cl	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
30	605	Cl	5-pirimidilo	4-morfolino
	606	Cl	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	607	Cl	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	608	Cl	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	609	Cl	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
40	610	Cl	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	611	Cl	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	612	Cl	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	613	Cl	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	614	Cl	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	615	Cl	2-Cl-fenilo	4-morfolino
50	616	Cl	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	617	Cl	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
55	618	Cl	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	619	Cl	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	620	Cl	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	621	Cl	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	622	Cl	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	623	Cl	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	624	Cl	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	625	Cl	2-F-fenilo	4-morfolino
	626	Cl	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	627	Cl	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
10	628	Cl	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	629	Cl	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	630	Cl	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	631	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	632	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	633	Cl	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	634	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	635	Cl	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
25	636	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	637	Cl	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	638	Cl	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
30	639	Cl	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	640	Cl	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	641	F	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	642	F	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	643	F	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	644	F	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	645	F	fenilo	4-morfolino
	646	F	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	647	F	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	648	F	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	649	F	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
50	650	F	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	651	F	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	652	F	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	653	F	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	654	F	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	655	F	2-piridilo	4-morfolino
60	656	F	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	657	F	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
65	658	F	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo

ES 2 331 860 T3

	659	F	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	660	F	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	661	F	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	662	F	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	663	F	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	664	F	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	665	F	3-piridilo	4-morfolino
15	666	F	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	667	F	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	668	F	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
20	669	F	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	670	F	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	671	F	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	672	F	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	673	F	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	674	F	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	675	F	2-pirimidilo	4-morfolino
	676	F	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	677	F	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	678	F	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	679	F	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
40	680	F	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	681	F	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	682	F	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	683	F	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	684	F	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	685	F	5-pirimidilo	4-morfolino
50	686	F	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	687	F	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
55	688	F	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	689	F	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	690	F	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	691	F	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	692	F	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
65	693	F	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo

ES 2 331 860 T3

	694	F	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	695	F	2-Cl-fenilo	4-morfolino
5	696	F	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	697	F	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
10	698	F	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	699	F	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	700	F	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	701	F	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	702	F	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	703	F	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	704	F	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	705	F	2-F-fenilo	4-morfolino
	706	F	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	707	F	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	708	F	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	709	F	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
30	710	F	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	711	F	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	712	F	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	713	F	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	714	F	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
40	715	F	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	716	F	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	717	F	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
45	718	F	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	719	F	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	720	F	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
50	721	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	722	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	723	CO ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	724	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	725	CO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
60	726	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	727	CO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	728	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	729	CO ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	730	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	731	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	732	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	733	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	734	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	735	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
15	736	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	737	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	738	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
20	739	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	740	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	741	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	742	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	743	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	744	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	745	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	746	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	747	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	748	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	749	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
40	750	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
45	751	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	752	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	753	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	754	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	755	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	756	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	757	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
55	758	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	759	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	760	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	761	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	762	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
65	763	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo

ES 2 331 860 T3

	764	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	765	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	766	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	767	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
10	768	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	769	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	770	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	771	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	772	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	773	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	774	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	775	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	776	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	777	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	778	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	779	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
30	780	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	781	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	782	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	783	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	784	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
40	785	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	786	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	787	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
45	788	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	789	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	790	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
50	791	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	792	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	793	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	794	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	795	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
60	796	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	797	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	798	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	799	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	800	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	801	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	802	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	803	CH ₂ OCH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	804	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	805	CH ₂ OCH ₃	fenilo	4-morfolino
15	806	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	807	CH ₂ OCH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	808	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
20	809	CH ₂ OCH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	810	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	811	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	812	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	813	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	814	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	815	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	4-morfolino
	816	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	817	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	818	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	819	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
40	820	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	821	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	822	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	823	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	824	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	825	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	4-morfolino
50	826	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	827	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
55	828	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	829	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	830	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	831	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	832	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	833	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	834	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	835	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
5	836	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	837	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
10	838	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	839	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	840	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	841	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	842	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	843	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	844	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	845	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	846	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	847	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	848	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	849	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
30	850	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	851	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	852	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	853	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	854	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
40	855	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	856	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	857	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
45	858	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	859	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	860	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
50	861	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	862	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	863	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	864	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	865	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
60	866	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	867	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	868	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	869	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	870	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	871	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	872	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	873	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	874	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	875	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
15	876	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	877	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	878	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
20	879	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	880	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	881	CONH ₂	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
25	882	CONH ₂	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	883	CONH ₂	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	884	CONH ₂	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
30	885	CONH ₂	fenilo	4-morfolino
	886	CONH ₂	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	887	CONH ₂	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	888	CONH ₂	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	889	CONH ₂	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
40	890	CONH ₂	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	891	CONH ₂	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	892	CONH ₂	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
45	893	CONH ₂	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	894	CONH ₂	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	895	CONH ₂	2-piridilo	4-morfolino
50	896	CONH ₂	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	897	CONH ₂	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
55	898	CONH ₂	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	899	CONH ₂	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	900	CONH ₂	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
60	901	CONH ₂	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	902	CONH ₂	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	903	CONH ₂	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

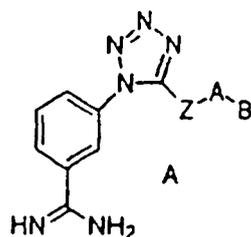
	904	CONH ₂	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	905	CONH ₂	3-piridilo	4-morfolino
5	906	CONH ₂	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	907	CONH ₂	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	908	CONH ₂	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
10	909	CONH ₂	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	910	CONH ₂	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	911	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	912	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	913	CONH ₂	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
20	914	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	915	CONH ₂	2-pirimidilo	4-morfolino
	916	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
25	917	CONH ₂	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	918	CONH ₂	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	919	CONH ₂	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
30	920	CONH ₂	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	921	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	922	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	923	CONH ₂	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	924	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
40	925	CONH ₂	5-pirimidilo	4-morfolino
	926	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	927	CONH ₂	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
45	928	CONH ₂	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	929	CONH ₂	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	930	CONH ₂	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
50	931	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	932	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	933	CONH ₂	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	934	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	935	CONH ₂	2-Cl-fenilo	4-morfolino
60	936	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	937	CONH ₂	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	938	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	939	CONH ₂	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	940	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	941	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	942	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	943	CONH ₂	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	944	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	945	CONH ₂	2-F-fenilo	4-morfolino
15	946	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	947	CONH ₂	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	948	CONH ₂	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
20	949	CONH ₂	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	950	CONH ₂	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	951	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	952	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	953	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	954	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	955	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	956	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	957	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	958	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	959	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
40	960	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo

TABLA 5



Ej. N°	A	B
60	1 fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	2 fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	3 fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
65	4 fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo

ES 2 331 860 T3

	5	fenilo	4-morfolino
5	6	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	7	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	8	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
10	9	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	10	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	11	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
15	12	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	13	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	14	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
20	15	2-piridilo	4-morfolino
	16	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	17	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
25	18	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	19	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
30	20	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	21	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	22	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
35	23	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	24	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	25	3-piridilo	4-morfolino
40	26	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	27	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	28	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
45	29	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	30	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	31	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
50	32	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	33	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
55	34	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	35	2-pirimidilo	4-morfolino
	36	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
60	37	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	38	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
65	39	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo

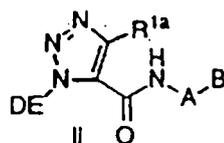
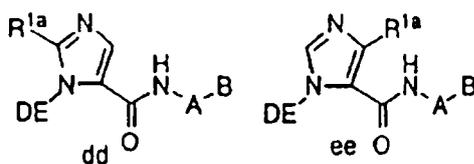
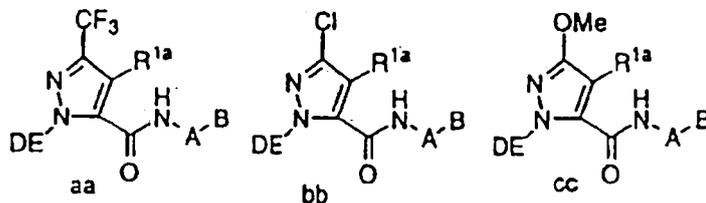
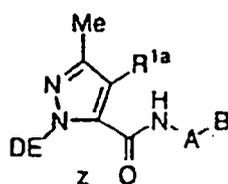
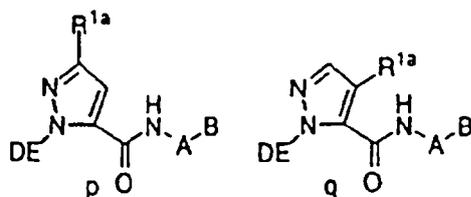
ES 2 331 860 T3

	40	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	41	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	42	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	43	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
10	44	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	45	5-pirimidilo	4-morfolino
	46	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
15	47	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	48	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	49	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
20	50	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	51	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	52	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
25	53	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	54	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	55	2-Cl-fenilo	4-morfolino
30	56	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	57	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
35	58	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	59	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	60	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
40	61	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	62	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	63	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
45	64	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	65	2-F-fenilo	4-morfolino
	66	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
50	67	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	68	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
55	69	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	70	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	71	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
60	72	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	73	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	74	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo

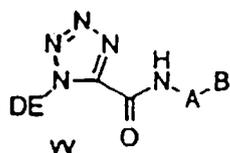
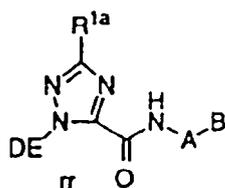
65

ES 2 331 860 T3

75	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
76	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
77	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
78	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
79	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
80	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo



65



20 Para cada ejemplo, DE es:

(A) piridin-4-il-CH₂,

(B) 2-amino-pirimidin-4-ilo,

25 (C) 6-amino-piridin-2-ilo,

(D) 3-amidino-4-F-fenilo o

30 (E) N-amidino-3-piperidinilo.

Ej. N°	R ^{1a}	A	B
35 1	CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
2	CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
3	CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
40 4	CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	CH ₃	fenilo	4-morfolino
6	CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45 7	CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
8	CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
9	CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
50 10	CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
11	CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
55 12	CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
13	CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
14	CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60 15	CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
16	CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
65 17	CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo

ES 2 331 860 T3

	18	CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	19	CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
5	20	CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	21	CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	22	CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	23	CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	24	CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	25	CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
15	26	CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	27	CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
20	28	CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	29	CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	30	CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	31	CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	32	CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	33	CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	34	CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	35	CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
35	36	CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	37	CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	38	CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
40	39	CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	40	CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	41	CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	42	CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	43	CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	44	CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	45	CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	46	CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	47	CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
55	48	CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	49	CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
60	50	CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	51	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	52	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	53	CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	54	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	55	CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	56	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	57	CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
10	58	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	59	CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
15	60	CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	61	CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	62	CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	63	CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	64	CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	65	CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
25	66	CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	67	CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	68	CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
30	69	CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	70	CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	71	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	72	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	73	CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	74	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	75	CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	76	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	77	CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	78	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	79	CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
50	80	CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	81	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
55	82	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	83	CH ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	84	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	85	CH ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
	86	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	87	CH ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	88	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	89	CH ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
5	90	CH ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	91	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
10	92	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	93	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	94	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	95	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
	96	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	97	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
20	98	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	99	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	100	CH ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	101	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	102	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	103	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	104	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	105	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	106	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	107	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	108	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
40	109	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	110	CH ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	111	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	112	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	113	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	114	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	115	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	116	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	117	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
55	118	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	119	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
60	120	CH ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	121	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	122	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	123	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	124	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	125	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	126	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	127	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
10	128	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	129	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
15	130	CH ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	131	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	132	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	133	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	134	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	135	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
25	136	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	137	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	138	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
30	139	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	140	CH ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	141	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	142	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	143	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	144	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	145	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	146	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	147	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	148	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	149	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
50	150	CH ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	151	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	152	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	153	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	154	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	155	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	156	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	157	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	158	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	159	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
5	160	CH ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	161	CF ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	162	CF ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	163	CF ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	164	CF ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	165	CF ₃	fenilo	4-morfolino
	166	CF ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	167	CF ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
20	168	CF ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	169	CF ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	170	CF ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	171	CF ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	172	CF ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	173	CF ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	174	CF ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	175	CF ₃	2-piridilo	4-morfolino
35	176	CF ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	177	CF ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	178	CF ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
40	179	CF ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	180	CF ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	181	CF ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	182	CF ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	183	CF ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	184	CF ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	185	CF ₃	3-piridilo	4-morfolino
	186	CF ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	187	CF ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
55	188	CF ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	189	CF ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
60	190	CF ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	191	CF ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	192	CF ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	193	CF ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	194	CF ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	195	CF ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	196	CF ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
10	197	CF ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	198	CF ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	199	CF ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
15	200	CF ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	201	CF ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	202	CF ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	203	CF ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	204	CF ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	205	CF ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
25	206	CF ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	207	CF ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	208	CF ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
30	209	CF ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	210	CF ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	211	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	212	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	213	CF ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	214	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	215	CF ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	216	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	217	CF ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	218	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	219	CF ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
50	220	CF ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	221	CF ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
55	222	CF ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	223	CF ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	224	CF ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	225	CF ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	226	CF ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	227	CF ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	228	CF ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	229	CF ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
5	230	CF ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	231	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	232	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	233	CF ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	234	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	235	CF ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	236	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	237	CF ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
20	238	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	239	CF ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	240	CF ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	241	SCH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	242	SCH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	243	SCH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	244	SCH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	245	SCH ₃	fenilo	4-morfolino
35	246	SCH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	247	SCH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	248	SCH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
40	249	SCH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	250	SCH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	251	SCH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	252	SCH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	253	SCH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	254	SCH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	255	SCH ₃	2-piridilo	4-morfolino
	256	SCH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
55	257	SCH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	258	SCH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	259	SCH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
60	260	SCH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	261	SCH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	262	SCH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	263	SCH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	264	SCH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	265	SCH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	266	SCH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	267	SCH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
10	268	SCH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	269	SCH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
15	270	SCH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	271	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	272	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	273	SCH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	274	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	275	SCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
25	276	SCH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	277	SCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	278	SCH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
30	279	SCH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	280	SCH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	281	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	282	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	283	SCH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	284	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	285	SCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	286	SCH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	287	SCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	288	SCH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	289	SCH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
50	290	SCH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	291	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
55	292	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	293	SCH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	294	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	295	SCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	296	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	297	SCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	298	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	299	SCH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
5	300	SCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	301	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
10	302	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	303	SCH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	304	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	305	SCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	306	SCH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	307	SCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
20	308	SCH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	309	SCH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	310	SCH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	311	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	312	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	313	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	314	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	315	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	316	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	317	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	318	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
40	319	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	320	SCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	321	SOCH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	322	SOCH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	323	SOCH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	324	SOCH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	325	SOCH ₃	fenilo	4-morfolino
	326	SOCH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	327	SOCH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
55	328	SOCH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	329	SOCH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
60	330	SOCH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	331	SOCH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	332	SOCH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	333	SOCH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	334	SOCH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	335	SOCH ₃	2-piridilo	4-morfolino
	336	SOCH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	337	SOCH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
10	338	SOCH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	339	SOCH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	340	SOCH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	341	SOCH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	342	SOCH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	343	SOCH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	344	SOCH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	345	SOCH ₃	3-piridilo	4-morfolino
25	346	SOCH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	347	SOCH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	348	SOCH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
30	349	SOCH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	350	SOCH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	351	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	352	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	353	SOCH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	354	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	355	SOCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	356	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	357	SOCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	358	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	359	SOCH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
50	360	SOCH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	361	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	362	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	363	SOCH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	364	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	365	SOCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	366	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	367	SOCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	368	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	369	SOCH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
5	370	SOCH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	371	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
10	372	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	373	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	374	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	375	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	376	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	377	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
20	378	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	379	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	380	SOCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	381	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	382	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	383	SOCH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	384	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	385	SOCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	386	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	387	SOCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	388	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
40	389	SOCH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	390	SOCH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	391	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	392	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	393	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	394	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	395	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	396	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	397	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
55	398	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	399	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
60	400	SOCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	401	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	402	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	403	SO ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	404	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	405	SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
	406	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	407	SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
10	408	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	409	SO ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	410	SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	411	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	412	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	413	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	414	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	415	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
25	416	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	417	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	418	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
30	419	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	420	SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	421	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	422	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	423	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	424	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	425	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	426	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	427	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	428	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	429	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
50	430	SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	431	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	432	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	433	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	434	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	435	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	436	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	437	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	438	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	439	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
5	440	SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	441	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	442	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	443	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	444	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	445	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	446	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	447	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
20	448	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	449	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	450	SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	451	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	452	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	453	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	454	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	455	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	456	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	457	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	458	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
40	459	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	460	SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	461	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	462	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	463	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	464	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	465	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	466	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	467	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
55	468	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	469	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
60	470	SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	471	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	472	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	473	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	474	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	475	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	476	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	477	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
10	478	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	479	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	480	SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	481	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	482	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	483	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	484	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	485	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
25	486	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	487	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	488	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
30	489	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	490	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	491	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
35	492	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	493	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	494	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	495	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
	496	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	497	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	498	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	499	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
50	500	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	501	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	502	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	503	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	504	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	505	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	506	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	507	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	508	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
5	509	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	510	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	511	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
10	512	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	513	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	514	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	515	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	516	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	517	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
20	518	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	519	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	520	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	521	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	522	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	523	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	524	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	525	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
35	526	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	527	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	528	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
40	529	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	530	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	531	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	532	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	533	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	534	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	535	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	536	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
55	537	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	538	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	539	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
60	540	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	541	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	542	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	543	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	544	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	545	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	546	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	547	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
10	548	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	549	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	550	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
15	551	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	552	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	553	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	554	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	555	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
25	556	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	557	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	558	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
30	559	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	560	CH ₂ NH-SO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	561	Cl	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	562	Cl	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	563	Cl	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	564	Cl	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	565	Cl	fenilo	4-morfolino
	566	Cl	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	567	Cl	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	568	Cl	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	569	Cl	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
50	570	Cl	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	571	Cl	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	572	Cl	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	573	Cl	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	574	Cl	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	575	Cl	2-piridilo	4-morfolino
	576	Cl	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	577	Cl	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	578	Cl	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
5	579	Cl	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	580	Cl	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	581	Cl	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
10	582	Cl	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	583	Cl	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	584	Cl	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	585	Cl	3-piridilo	4-morfolino
	586	Cl	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	587	Cl	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
20	588	Cl	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	589	Cl	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	590	Cl	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	591	Cl	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	592	Cl	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	593	Cl	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	594	Cl	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	595	Cl	2-pirimidilo	4-morfolino
35	596	Cl	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	597	Cl	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	598	Cl	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
40	599	Cl	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	600	Cl	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	601	Cl	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	602	Cl	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	603	Cl	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	604	Cl	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	605	Cl	5-pirimidilo	4-morfolino
	606	Cl	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
55	607	Cl	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	608	Cl	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	609	Cl	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
60	610	Cl	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	611	Cl	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	612	Cl	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	613	Cl	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	614	Cl	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	615	Cl	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	616	Cl	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
10	617	Cl	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	618	Cl	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	619	Cl	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
15	620	Cl	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	621	Cl	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	622	Cl	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	623	Cl	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	624	Cl	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	625	Cl	2-F-fenilo	4-morfolino
25	626	Cl	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	627	Cl	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	628	Cl	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
30	629	Cl	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	630	Cl	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	631	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	632	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	633	Cl	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	634	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	635	Cl	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	636	Cl	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	637	Cl	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	638	Cl	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	639	Cl	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
50	640	Cl	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	641	F	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
55	642	F	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	643	F	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	644	F	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	645	F	fenilo	4-morfolino
	646	F	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	647	F	fenilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	648	F	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	649	F	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
5	650	F	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	651	F	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
10	652	F	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	653	F	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	654	F	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	655	F	2-piridilo	4-morfolino
	656	F	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	657	F	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
20	658	F	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	659	F	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	660	F	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	661	F	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	662	F	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	663	F	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	664	F	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	665	F	3-piridilo	4-morfolino
35	666	F	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	667	F	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	668	F	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
40	669	F	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	670	F	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	671	F	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	672	F	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	673	F	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	674	F	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	675	F	2-pirimidilo	4-morfolino
	676	F	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
55	677	F	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	678	F	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	679	F	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
60	680	F	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	681	F	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	682	F	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	683	F	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	684	F	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	685	F	5-pirimidilo	4-morfolino
	686	F	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	687	F	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
10	688	F	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	689	F	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
15	690	F	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	691	F	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	692	F	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	693	F	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	694	F	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	695	F	2-Cl-fenilo	4-morfolino
25	696	F	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	697	F	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	698	F	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
30	699	F	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	700	F	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	701	F	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	702	F	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	703	F	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	704	F	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	705	F	2-F-fenilo	4-morfolino
	706	F	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	707	F	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	708	F	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	709	F	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
50	710	F	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	711	F	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
55	712	F	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	713	F	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	714	F	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	715	F	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	716	F	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	717	F	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	718	F	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	719	F	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
5	720	F	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	721	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	722	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	723	CO ₂ CH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	724	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	725	CO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolino
	726	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	727	CO ₂ CH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
20	728	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	729	CO ₂ CH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	730	CO ₂ CH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	731	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	732	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	733	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	734	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	735	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolino
35	736	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	737	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	738	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
40	739	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	740	CO ₂ CH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	741	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	742	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	743	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	744	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	745	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	746	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	747	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
55	748	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	749	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
60	750	CO ₂ CH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	751	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	752	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	753	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	774	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	755	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
	756	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
10	777	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	758	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	779	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
15	760	CO ₂ CH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	761	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	772	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	773	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	774	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	775	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
25	776	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	767	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	768	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
30	769	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	770	CO ₂ CH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	771	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	772	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	773	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	774	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	775	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	776	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	777	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	778	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	779	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
50	780	CO ₂ CH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	781	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
55	782	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	783	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	784	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	785	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	786	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	787	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	788	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	789	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
5	790	CO ₂ CH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	791	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	792	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	793	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	794	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	795	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
15	796	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	797	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
20	798	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	799	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	800	CO ₂ CH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	801	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	802	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	803	CH ₂ OCH ₃	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	804	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	805	CH ₂ OCH ₃	fenilo	4-morfolino
	806	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	807	CH ₂ OCH ₃	fenilo	4-morfolinocarbonilo
	808	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
40	809	CH ₂ OCH ₃	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	810	CH ₂ OCH ₃	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	811	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	812	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	813	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	814	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	815	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	4-morfolino
	816	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	817	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
55	818	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	819	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
60	820	CH ₂ OCH ₃	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	821	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	822	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	823	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	824	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	825	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	4-morfolino
	826	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	827	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
10	828	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	829	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
15	830	CH ₂ OCH ₃	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	831	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	832	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	833	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	834	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	835	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolino
25	836	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	837	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	838	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
30	839	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	840	CH ₂ OCH ₃	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	841	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	842	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	843	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	844	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	845	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolino
	846	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	847	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	848	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	849	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
50	850	CH ₂ OCH ₃	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	851	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	852	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	853	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	854	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	855	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	856	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	857	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo

65

ES 2 331 860 T3

	858	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	859	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
5	860	CH ₂ OCH ₃	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	861	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	862	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	863	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	864	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	865	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolino
	866	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	867	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
20	868	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	869	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	870	CH ₂ OCH ₃	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	871	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	872	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	873	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	874	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	875	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
35	876	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	877	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	878	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
40	879	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	880	CH ₂ OCH ₃	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	881	CONH ₂	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	882	CONH ₂	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	883	CONH ₂	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	884	CONH ₂	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	885	CONH ₂	fenilo	4-morfolino
	886	CONH ₂	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	887	CONH ₂	fenilo	4-morfolinocarbonilo
55	888	CONH ₂	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	889	CONH ₂	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
60	890	CONH ₂	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	891	CONH ₂	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	892	CONH ₂	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo

65

ES 2 331 860 T3

	893	CONH ₂	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	894	CONH ₂	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	895	CONH ₂	2-piridilo	4-morfolino
	896	CONH ₂	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	897	CONH ₂	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
10	898	CONH ₂	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	899	CONH ₂	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
15	900	CONH ₂	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	901	CONH ₂	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	902	CONH ₂	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
20	903	CONH ₂	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
	904	CONH ₂	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	905	CONH ₂	3-piridilo	4-morfolino
25	906	CONH ₂	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	907	CONH ₂	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	908	CONH ₂	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
30	909	CONH ₂	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
	910	CONH ₂	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
35	911	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	912	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	913	CONH ₂	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
40	914	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	915	CONH ₂	2-pirimidilo	4-morfolino
	916	CONH ₂	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
45	917	CONH ₂	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	918	CONH ₂	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	919	CONH ₂	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
50	920	CONH ₂	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	921	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	922	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
55	923	CONH ₂	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	924	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
60	925	CONH ₂	5-pirimidilo	4-morfolino
	926	CONH ₂	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	927	CONH ₂	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo

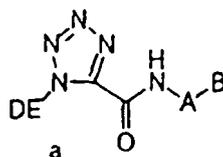
65

ES 2 331 860 T3

	928	CONH ₂	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	929	CONH ₂	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
5	930	CONH ₂	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	931	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	932	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
10	933	CONH ₂	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	934	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	935	CONH ₂	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	936	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	937	CONH ₂	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
20	938	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	939	CONH ₂	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	940	CONH ₂	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
25	941	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	942	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	943	CONH ₂	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
30	944	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	945	CONH ₂	2-F-fenilo	4-morfolino
	946	CONH ₂	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
35	947	CONH ₂	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	948	CONH ₂	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
40	949	CONH ₂	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
	950	CONH ₂	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	951	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
45	952	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	953	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	954	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
50	955	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
	956	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	957	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
55	958	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	959	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
60	960	CONH ₂	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo

ES 2 331 860 T3

TABLA 7



Para cada ejemplo, DE es:

(A) piridin-4-il-CH₂,

(B) 2-amino-pirimidin-4-ilo,

(C) 6-amino-piridin-2-ilo,

(D) 3-amidino-4-F-fenilo o

(E) N-amidino-3-piperidinilo.

Ej. Nº	A	B
1	fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
2	fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
3	fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
4	fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
5	fenilo	4-morfolino
6	fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
7	fenilo	4-morfolinocarbonilo
8	fenilo	2-metil-1-imidazolilo
9	fenilo	5-metil-1-imidazolilo
10	fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
11	2-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
12	2-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
13	2-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
14	2-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo
15	2-piridilo	4-morfolino
16	2-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
17	2-piridilo	4-morfolinocarbonilo
18	2-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
19	2-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
20	2-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
21	3-piridilo	2-(aminosulfonil)fenilo
22	3-piridilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
23	3-piridilo	1-pirrolidinocarbonilo
24	3-piridilo	2-(metilsulfonil)fenilo

ES 2 331 860 T3

	25	3-piridilo	4-morfolino
	26	3-piridilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
5	27	3-piridilo	4-morfolinocarbonilo
	28	3-piridilo	2-metil-1-imidazolilo
	29	3-piridilo	5-metil-1-imidazolilo
10	30	3-piridilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	31	2-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
15	32	2-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	33	2-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	34	2-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
20	35	2-pirimidilo	4-morfolino
	36	2-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	37	2-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
25	38	2-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
	39	2-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	40	2-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
30	41	5-pirimidilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	42	5-pirimidilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
35	43	5-pirimidilo	1-pirrolidinocarbonilo
	44	5-pirimidilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	45	5-pirimidilo	4-morfolino
40	46	5-pirimidilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	47	5-pirimidilo	4-morfolinocarbonilo
	48	5-pirimidilo	2-metil-1-imidazolilo
45	49	5-pirimidilo	5-metil-1-imidazolilo
	50	5-pirimidilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	51	2-Cl-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
50	52	2-Cl-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	53	2-Cl-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	54	2-Cl-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
55	55	2-Cl-fenilo	4-morfolino
	56	2-Cl-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
60	57	2-Cl-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	58	2-Cl-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	59	2-Cl-fenilo	5-metil-1-imidazolilo

65

ES 2 331 860 T3

	60	2-Cl-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
5	61	2-F-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	62	2-F-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
	63	2-F-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
10	64	2-F-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	65	2-F-fenilo	4-morfolino
	66	2-F-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
15	67	2-F-fenilo	4-morfolinocarbonilo
	68	2-F-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	69	2-F-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
20	70	2-F-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo
	71	2,6-diF-fenilo	2-(aminosulfonil)fenilo
	72	2,6-diF-fenilo	2-(metilaminosulfonil)fenilo
25	73	2,6-diF-fenilo	1-pirrolidinocarbonilo
	74	2,6-diF-fenilo	2-(metilsulfonil)fenilo
	75	2,6-diF-fenilo	4-morfolino
30	76	2,6-diF-fenilo	2-(1'-CF ₃ -tetrazol-2-il)fenilo
	77	2,6-diF-fenilo	4-morfolinocarbonilo
35	78	2,6-diF-fenilo	2-metil-1-imidazolilo
	79	2,6-diF-fenilo	5-metil-1-imidazolilo
40	80	2,6-diF-fenilo	2-metilsulfonil-1-imidazolilo

Utilidades

Los compuestos de esta invención son útiles como anticoagulantes para el tratamiento o prevención de trastornos tromboembólicos en mamíferos.

La expresión "trastornos tromboembólicos" como se usa en este documento incluye trastornos tromboembólicos cerebrovasculares o cardiovasculares venosos o arteriales que incluyen, por ejemplo, angina inestable, infarto de miocardio primario o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo arterial, trombosis arterial coronaria y cerebral, embolia cerebral, embolias renales y embolias pulmonares. Se piensa que los efectos anticoagulantes de los compuestos de la presente invención se deben a la inhibición del factor X_a o trombina.

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores del factor X_a se determinó usando factor X_a humano y sustrato sintético. La velocidad de la hidrólisis del factor X_a del sustrato cromogénico S2222 (Kabi Pharmacia, Franklin, OH) se midió tanto en ausencia como en presencia de los compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio lugar a la liberación de pNA, que se controló espectométricamente midiendo el aumento de la absorbancia a 405 nM. Una disminución en la velocidad del cambio de absorbancia de 450 nM en presencia de inhibidor es indicativo de inhibición enzimática. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante inhibición, K_i.

Las determinaciones del factor X_a se realizaron en tampón fosfato sódico 0,10 M, pH 7,5, que contenía NaCl 0,20 M y PEG 8000 al 0,5%. La constante de Michaelis, K_m para la hidrólisis del sustrato se determinó a 25°C usando el procedimiento Lineweaver y Burk. Los valores de K_i se determinaron permitiendo que el factor X_a humano 0,2-0,5 nM (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN) reaccionase con el sustrato (0,20 mM-1 mM) en presencia de inhibidor. Las reacciones se permitieron durante 30 minutos y las velocidades (proporción del cambio de absorbancia

ES 2 331 860 T3

frente al tiempo) se midieron en el intervalo de tiempo de 25-30 minutos. Para calcular los valores de K_i se usaron las siguientes relaciones:

$$(v_0 - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S/K_m))$$

donde:

v_0 es la velocidad del control en ausencia de inhibidor,

v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;

I es la concentración de inhibidor;

K_i es la constante de disociación de la enzima: complejo inhibidor;

S es la concentración del sustrato;

K_m es la constante de Michaelis.

Usando la metodología descrita anteriormente, se encontró que varios compuestos de la presente invención mostraban una K_i de $\leq 10 \mu\text{m}$, confirmando por lo tanto la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores eficaces de X_a .

El efecto antitrombótico de los compuestos de la presente invención pueden demostrarse en un modelo de trombosis de derivación artero-venosa de conejo. En este modelo, los conejos que pesaban 2-3 kg se anestesiaron con una mezcla de xilacina (10 mg/kg i.m.) y ketamina (50 mg/kg i.m.). Se conectó un dispositivo de derivación AV cargado con solución salina entre la cánula de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consta de un trozo de tubo tygon de 6 cm que contiene una pieza de hilo de seda. La sangre fluirá desde la arteria femoral mediante la derivación AV hacia el interior de la vena femoral. La exposición del flujo sanguíneo al hilo de seda inducirá la formación de un trombo significativo. Después de 40 minutos, la derivación se desconecta y el hilo de seda cubierto con trombos se pesa. Antes de la apertura de la derivación AV se proporcionarán agentes de ensayo como vehículo (i.v., i.p., s.c., o por vía oral). Para cada grupo de tratamiento se determina el porcentaje de inhibición de formación de trombos. Los valores DI50 (dosis que produce una inhibición de formación de trombos del 50%) se estiman por regresión lineal.

Los compuestos de fórmula IIa-IIf también pueden ser útiles como inhibidores de proteasas serina, en particular trombina humana, calicreína plasmática y plasmina. Debido a su acción inhibidora, estos compuestos están indicados para el uso en la prevención o tratamiento de reacciones fisiológicas, coagulación sanguínea e inflamación, catalizados por las clases de enzimas mencionadas. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen de la actividad de la trombina elevada tales como infarto de miocardio y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de la sangre en el plasma para diagnóstico y otros fines comerciales. Algunos compuestos de la presente invención mostraron ser inhibidores de actuación directa de la trombina de proteasa serina por su capacidad para inhibir la escisión de sustratos de pequeñas moléculas por trombina en un sistema purificado. Las constantes de inhibición *in vitro* se determinaron por el procedimiento descrito por Kettner y col en J. Biol., Chem. 265, 18289-18297 (1990), incorporado en este documento por referencia. En estos ensayos, la hidrólisis mediada por trombina del sustrato cromogénico S2238 (Helena Laboratorios, Beaumont, TX) se controló espectrofotométricamente. La adición de un inhibidor a la mezcla del ensayo dio lugar a la disminución de la absorbancia y es indicativo de la inhibición de trombina. Se incubó la trombina humana (Enzyme Research Laboratories, Inc., South Bend, IN) a una concentración de 0,2 nM en tampón fosfato sódico 0,10 M, pH 7,5, NaCl 0,20 M y PEG 6000 al 0,5%, con diversas concentraciones de sustrato que variaban de 0,20 a 0,02 mM. Después de 25 a 30 minutos de incubación, se ensayó la actividad de la trombina controlando la proporción del aumento de la absorbancia a 405 nm que se produce a causa de la hidrólisis del sustrato. Las constantes de inhibición se obtuvieron a partir de representaciones recíprocas de la velocidad de reacción en función de la concentración del sustrato usando el procedimiento convencional de Lineweaver y Burk. Usando el procedimiento descrito anteriormente, algunos compuestos de esta invención se evaluaron y se observó que mostraban una K_i inferior a $10 \mu\text{m}$, confirmando por lo tanto la utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidores eficaces de trombina.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Éstos incluyen otros agentes inhibidores de la coagulación o anticoagulantes, agentes inhibidores de plaquetas o antiplaquetarios, inhibidores de trombina o agentes trombolíticos o fibrinolíticos.

Los compuestos se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula IIa-IIf que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a un mamífero, es eficaz para prevenir o mejorar el estado de la enfermedad tromboembólica o la progresión de la enfermedad.

ES 2 331 860 T3

Por “administrado en combinación” o “terapia de combinación” se refiere a que el compuesto de fórmula IIa-IIf y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente al mamífero que se está tratando. Cuando se administra en combinación cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden a diferentes momentos. Por tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente próximos en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que también pueden usarse en combinación con los compuestos de esta invención incluyen warfarina y heparina, así como otros inhibidores del factor X_a tales como los descritos en las publicaciones identificadas anteriormente en los antecedentes de la invención.

La expresión agente anti-plaquetario (o agentes inhibidores de plaquetas), como se usa en este documento, indica agentes que inhiben la función plaquetaria tales como inhibiendo el agregado, la adhesión o secreción granular de las plaquetas. Tales agentes incluyen, pero sin limitación, diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos tales como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona y piroxicam, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La aspirina (ácido acetyl salicílico o ASA), y el piroxicam son los AINE preferidos. Otros agentes anti-plaquetarios adecuados incluyen ticlopidina, incluyendo sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La ticlopidina también es un compuesto preferido puesto que se sabe que es suave sobre el tracto gastrointestinal cuando se usa. Aún otro agente inhibidor plaquetario adecuado incluye antagonistas de IIb/IIIa, antagonistas del receptor del tromboxano A2 e inhibidores de tromboxano A2 sintetasa así como las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes antitrombogénicos), como se usa en este documento, indica inhibidores de trombina proteasa serina. Inhibiendo la trombina, se alteran diversos procesos mediados por trombina, tales como la activación plaquetaria mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción granular del inhibidor del activador de plasminógeno-1 y/o serotonina) y/o la formación de fibrina. Un especialista en la técnica conoce varios inhibidores de trombina y estos inhibidores se contemplan para usarse en combinación con los presentes compuestos. Tales inhibidores incluyen pero sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina y argatroban, incluyendo las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen N-acetil y derivados peptídicos de ácido bórico, tales como derivados de ácido aminobórico- a C-terminal de lisina, ornitina, arginina, homoarginina y análogos de isotiuronio correspondientes de los mismos. El término hirudina como se usa en este documento, incluye derivados o análogos adecuados de hirudina, denominados en este documento como hirulogos, tal como disulfatohirudina. Los inhibidores de trombina boropéptidos incluyen compuestos descritos en Kettner y col., Patente de Estados Unidos N°: 5.187.157 y en la Solicitud de Patente Europea Número de Publicación 293 881 A2.

Otros inhibidores de trombina derivados de boroarginina y boropéptidos adecuados incluyen los descritos en la Solicitud PCT Número de Publicación 92/07869 y en la Solicitud de Patente Europea Número de Publicación 471.651 A2.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en este documento, significa agentes que lisan coágulos sanguíneos (trombos). Tales agentes incluyen activador plasminógeno de tejido, anistreplasa, uroquinasa o estreptoquinasa, incluyendo las sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término anistreplasa, como se usa en este documento, se refiere a un complejo activador estreptoquinasa plasminógeno anisolado, como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea N° 028.489.

El término uroquinasa, como se usa en este documento, pretende indicar tanto la uroquinasa de cadena única como doble, denominándose también la última en este documento como prouroquinasa.

La administración de los compuestos de fórmula IIa-IIf de la invención en combinación con tales agentes terapéuticos adicionales, pueden proporcionar una ventaja eficaz sobre los compuestos y agentes en solitario y pueden hacerlo aunque se permita el uso de dosis inferiores de cada uno. Una dosificación reducida minimiza el potencial de los efectos laterales, proporcionando por lo tanto un margen de seguridad aumentado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos de referencia o convencionales, por ejemplo como control o patrón de calidad, en pruebas o ensayos que implican la inhibición del factor X_a . Tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para el uso en la investigación farmacéutica que implica el factor X_a . Por ejemplo, podría usarse un compuesto de la presente invención como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se ha realizado adecuadamente y proporcionaría una base de comparación, específicamente si el compuesto del ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, podrían usarse los compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también puede usarse en ensayos de diagnóstico que implican el factor X_a . Por ejemplo, podría determinarse la presencia del factor X_a en una muestra desconocida añadiendo sustrato cromogénico S2222 a una serie de soluciones que contengan la muestra del ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. Si se observa la producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, entonces se podría concluir que el factor X_a estaba presente.

Dosificación y Formulación

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en formas de dosificación oral tales como comprimidos, cápsulas (cada uno de ellos incluye formulaciones de liberación prolongada o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, pigmentos, suspensiones, jarabes y emulsiones. También puede administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas las formas de dosificación bien conocidas por los especialistas habituales en las técnicas farmacéuticas. Pueden administrarse en solitario, pero generalmente se administrarán con un transportador farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración escogida y la práctica farmacéutica convencional.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico y peso del receptor; la naturaleza y alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz de fármaco requerido para prevenir, o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

A modo de orientación general, la dosificación diaria oral de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por día y más preferiblemente entre aproximadamente 1,0 a 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en una dosis diaria única o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse de forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas, usando parches transdérmicos en la piel. Cuando se administra en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua más que intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Los compuestos se administran típicamente en combinación con diluyentes, excipientes o transportadores farmacéuticamente aceptables (denominados colectivamente en este documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco orales pueden combinarse con cualquier transportador inerte no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro de sodio y similares. Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro liposomal, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como transportadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirán, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-enol o polietilenoxi-polilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos del ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente 0,5-95% por peso basándose en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Pueden usarse diluyentes similares para fabricar comprimidos por compresión. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como produc-

ES 2 331 860 T3

tos de liberación prolongada para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos por compresión pueden revestirse con azúcar o revestirse con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido del ambiente, o con un revestimiento entérico para la disgregación selectiva en el tracto gastrointestinal.

5 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saporíferos para aumentar la aprobación del paciente.

10 En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones y glicoles de azúcar relacionados tales como propilenglicol o glicoles de polietileno son transportadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral preferiblemente contienen una sal hidrosoluble del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usa ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener 15 conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propil parabeno y clorobutanol.

Los transportadores farmacéuticamente adecuados se describen en Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

20 Las formas de dosificación farmacéuticas útiles representativas para la administración de los compuestos de esta invención pueden ilustrarse como se indica a continuación:

Cápsulas

25 Pueden prepararse un gran número de cápsulas unitarias relleno cápsulas de gelatina duras de dos piezas convencionales cada una con 100 miligramos del ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de Gelatina Suaves

30 Puede prepararse una mezcla del ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de semilla de soja, semilla de algodón o aceite de oliva e inyectarse mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina suaves que contienen 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas deben lavarse y secarse.

Comprimidos

35 Los comprimidos pueden prepararse por procedimientos convencionales de manera que la unidad de dosificación sea de 100 miligramos del ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos apropiados para aumentar la palatabilidad o la absorción de retardo.

Inyectables

45 Puede prepararse una composición parenteral adecuada para la administración por inyección agitando el 1,5% por peso del ingrediente activo en 10% por volumen de propilenglicol y agua. La solución debe hacerse isotónica con cloruro sódico y esterilizarse.

Suspensión

50 Puede prepararse una suspensión acuosa para la administración oral de manera que cada 5 ml contenga 100 mg del ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa sódica, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución sorbitol, U.S.P. y 0,025 ml de vainilina.

55 Cuando los compuestos de fórmula IIa-IIf se administran en combinación con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de fórmula IIa-IIf y aproximadamente de 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimido, los compuestos de esta invención generalmente pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por unidad de dosificación y el segundo anticoagulante en 60 una cantidad de aproximadamente 1 a 5 mg por unidad de dosificación.

65 Cuando los compuestos de fórmula IIa-IIf se administran en combinación con un agente antiplaquetario, a modo de orientación general, típicamente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,01 a 25 miligramos del compuesto de fórmula IIa-IIf y aproximadamente de 50 a 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferiblemente aproximadamente de 0,1 a 1 miligramos del compuesto de fórmula IIa-IIf y aproximadamente de 1 a 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilo de peso corporal del paciente.

ES 2 331 860 T3

5 Cuando los compuestos de Fórmula IIa-IIf se administran en combinación con agentes antitrombóticos, típicamente una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 1 miligramo del compuesto de Fórmula IIa-IIf, por kilogramo de peso corporal del paciente y en el caso de agentes trombolíticos, la dosificación habitual del agente trombolítico cuando se administra en solitario puede reducirse aproximadamente del 70 al 80% cuando se administra con un compuesto de fórmula IIa-IIf.

10 Cuando dos o más de los agentes terapéuticos secundarios anteriores se administran con el compuesto de fórmula IIa-IIf, generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y la forma de dosificación típica puede reducirse con respecto a la dosificación habitual del agente cuando se administra en solitario, en vista al efecto sinérgico o aditivo de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación.

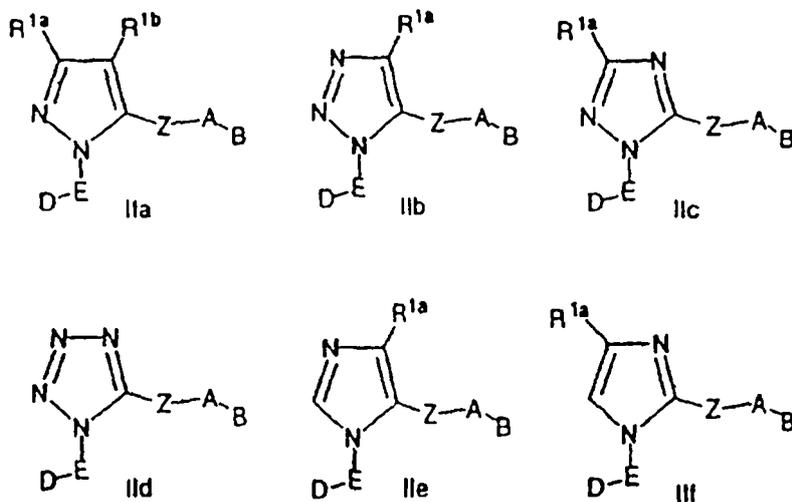
15 Particularmente cuando se proporcionan como una unidad de dosificación única, existe un potencial para una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de fórmula IIa-IIf y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación única se formulan de manera que aunque los ingredientes activos se combinen en una unidad de dosificación única, el contacto médico entre los ingredientes activos se minimiza (esto es, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede revestirse de forma entérica. Mediante el revestimiento entérico de uno de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, si no también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de manera que uno de estos compuestos no se libera en el estomago sino que se libera en los intestinos. También puede revestirse uno de los ingredientes activos con un material que efectúa una liberación prolongada a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación prolongada también puede adicionalmente revestirse entéricamente de manera que la liberación de este componente suceda únicamente en el intestino. Aún otro enfoque implicaría la formulación de un producto de combinación en el que un componente se reviste con un polímero de liberación entérica y/o prolongada y el otro componente también se reviste con un polímero tal como un grado de baja viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales apropiados conocidos en la técnica; para separar más los componentes activos. Los revestimientos poliméricos sirven para formar una barrera adicional para la interacción con el otro componente.

30 Tanto estas como otras formas para minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en forma de dosificación única o en formas separadas pero al la vez mediante la misma manera, serán fácilmente apreciables por los especialistas en la técnica, una vez que tengan la presente descripción.

35 Obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones de la presente invención a la vista de las explicaciones anteriores. Debe entenderse por lo tanto que dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, la invención puede practicarse de otra manera de la específicamente descrita en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmulas IIa-IIf:



o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que;

D se selecciona entre CN, C(=NR⁸)NR⁷R⁹, NHC(=NR⁸)NR⁷R⁹, NR⁸CH(=NR⁷), C(O)NR⁷R⁸ y (CR⁸R⁹)_tNR⁷R⁸, con la condición de que D esté meta o para sustituido en E;

E se selecciona entre fenilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y piperidinilo sustituido con 1 R;

como alternativa, D-E juntos representan piridilo sustituido con 1 R;

R se selecciona entre H, halógeno, (CH₂)_tOR³, alquilo C₁₋₄, OCF₃ y CF₃;

Z se selecciona entre a C(O), CH₂C(O), C(O)CH₂, NHC(O), C(O)NH, C(O)N(CH₃), CH₂S(O)₂, S(O)₂(CH₂), SO₂NH y NHSO₂,

con la condición de que Z no forme un enlace N-N, N-O o N-S con el grupo A;

R^{1a} y R^{1b} están independientemente ausentes o se seleccionan entre -(CH₂)_r-R^{1'}, NCH₂R^{1''}, OCH₂R^{1''}, SCH₂R^{1''}, N(CH₂)₂(CH₂)_rR^{1'}, O(CH₂)₂(CH₂)_rR^{1'} y S(CH₂)₂(CH₂)_rR^{1'}, o se combinan para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5-8 miembros sustituido con 0-2 R⁴ y que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

R^{1'} se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃, halo, (CF₂)_rCF₃, OR², NR²R^{2a}, C(O)R^{2c}, OC(O)R², (CF₂)_rCO₂R^{2c}, S(O)_pR^{2b}, NR²(CH₂)_rOR², NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NHR^{2b}, NR²C(O)₂R^{2a}, OC(O)NR^{2b}, C(O)NR^{2a}, SO₂NR^{2a}, NR²SO₂R^{2b}, un residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R⁴ y un sistema heterocíclico de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R⁴;

R^{1''} se selecciona entre H, C(O)R^{2b}, C(O)NR^{2a}, S(O)R^{2b}, S(O)₂R^{2b} y SO₂NR^{2a};

R², cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, alquilo C₁₋₆, bencilo, un residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{4b} y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R^{4b};

R^{2a}, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, alquilo C₁₋₆, bencilo, un residuo carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{4b} y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R^{4b};

R^{2b}, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, bencilo, un resto carbocíclico C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^{4b} y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R^{4b};

ES 2 331 860 T3

R^{2c} , cada vez que aparece, se selecciona entre CF_3 , OH, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , bencilo, un resto carbocíclico C_{3-6} sustituido con 0-2 R^{4b} y un sistema heterocíclico de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-2 R^{4b} ;

5 como alternativa, R^2 y R^{2a} se combinan para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros sustituido con 0-2 R^{4b} que contiene 0-1 heteroátomos más seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

R^3 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} y fenilo;

10

R^{3a} , cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C_{1-4} y fenilo;

A se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^4 ; fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo y 1,3,4-triazolilo;

15

B se selecciona entre: Y, X-Y, NR^2R^{2a} , $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$ y $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$;

20

X se selecciona entre alquilenilo C_{1-4} , $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CR^2(NR^2R^{2a})-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)NR^2-$, $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}NR^2-$, O, $-CR^2R^{2a}O-$ y $-OCR^2R^{2a}-$;

25

Y es NR^2R^{2a} , con la condición de que X-Y no forme un enlace N-N u O-N;

como alternativa, Y se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^{4a} ;

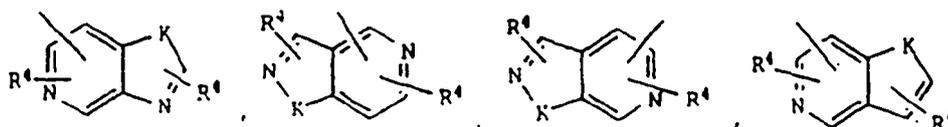
30

ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, indolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo e isoindazolilo;

35

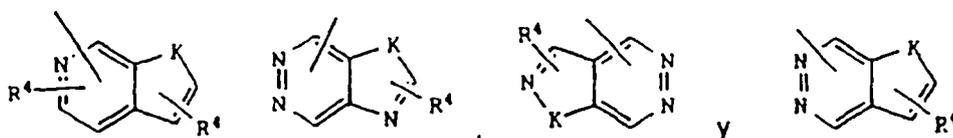
como alternativa, Y se selecciona entre los siguientes sistemas de heteroarilo bicíclicos:

40



45

50



55

K se selecciona entre O, S, NH y N;

R^4 , cada vez que aparece, se selecciona entre =O, $(CH_2)_rOR^2$, halo, alquilo C_{1-4} , $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2 -alquilo C_{1-4} , $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$, $NCH_2R^{1'}$, $OCH_2R^{1'}$, $SCH_2R^{1'}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_rR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^{1'}$ y $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^{1'}$;

60

como alternativa, un R^4 es un heterociclo aromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

65

R^{4a} , cada vez que aparece, se selecciona entre =O, $(CH_2)_rOR^2$, halo, alquilo C_{1-4} , $-CN$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2 -alquilo C_{1-4} , $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$ y $(CF_2)_rCF_3$;

ES 2 331 860 T3

como alternativa, un R^{4a} es un heterociclo aromático de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S sustituidos con 0-1 R⁵;

5 R^{4b}, cada vez que aparece, se selecciona entre =O, (CH₂)_rOR³, halo, alquilo C₁₋₄, -CN, NO₂, (CH₂)_rNR³R^{3a}, (CH₂)_rC(O)R³, NR³C(O)R^{3a}, C(O)NR³R^{3a}, NR³C(O)NR³R^{3a}, CH(=NR³)NR³R^{3a}, NH³C(=NR³)NR³R^{3a}, SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂NR³R^{3a}, NR³SO₂-alquilo C₁₋₄, NR³SO₂CF₃, NR³SO₂-fenilo, S(O)_pCF₃, S(O)_p-alquilo C₁₋₄, S(O)_p-fenilo y (CF₂)_rCF₃;

10 R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alquilo C₁₋₆, fenilo sustituido con 0-2 R⁶ y bencilo sustituido con 0-2 R⁶;

15 R⁶, cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, (CH₂)_rOR², halo, alquilo C₁₋₄, CN, NO₂, (CH₂)_rNR²R^{2a}, (CH₂)_rC(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, NR²C(O)NR²R^{2a}, CH(=NH)NH₂, NHC(=NH)NH₂, SO₂NR²R^{2a}, NR²SO₂NR²R^{2a} y NR²SO₂-alquilo C₁₋₄;

20 R⁷, cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₄, (CH₂)_n-fenilo, ariloxi C₆₋₁₀, ariloxycarbonilo C₆₋₁₀, arilmetilcarbonilo C₆₋₁₀, alquilcarboniloxi C₁₋₄-alcoxycarbonilo C₁₋₄, arilcarboniloxi C₆₋₁₀-alcoxycarbonilo C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, fenilaminocarbonilo y fenilalcoxycarbonilo C₁₋₄;

25 R⁸, cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ y (CH₂)_n-fenilo;

como alternativa, R⁷ y R⁸ se combinan para formar un anillo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0-1 heteroátomos más seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

30 R⁹, cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ y (CH₂)_n-fenilo;

n, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

35 p, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1 y 2;

r, cada vez que aparece, se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

40 t, cada vez que aparece, se selecciona entre 0 y 1;

con la condición de que D-E- y -Z-A-B no son ambos benzamidinas.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que;

45 E es fenilo sustituido con R o 2-piridilo sustituido con R;

D se selecciona entre NH₂, C(O)NH₂, C(=NH)NH₂, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH(CH₃)NH₂, y C(CH₃)₂NH₂, con la condición de que D está meta o para sustituido en el anillo M en E; y,

50 R se selecciona entre H, OCH₃, Cl y F.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que;

55 D-E se selecciona entre 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 3-aminometilfenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-(metilaminometil)fenilo, 3-(1-aminoetil)fenilo, 3-(2-amino-2-propil)fenilo, 4-cloro-3-aminofenilo, 4-cloro-3-amidinofenilo, 4-cloro-3-aminometilfenilo, 4-cloro-3-(metilaminometil)fenilo, 4-fluoro-3-aminofenilo, 4-fluoro-3-amidinofenilo, 4-fluoro-3-aminometilfenilo, 4-fluoro-3-(metilaminometil)fenilo, 6-aminopirid-2-ilo, 6-amidinopirid-2-ilo, 6-aminometilpirid-2-ilo, 6-aminocarbonilpirid-2-ilo, 6-(metilaminometil)pirid-2-ilo, 6-(1-aminoetil)pirid-2-ilo y 6-(2-amino-2-propil)pirid-2-ilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que;

60 Z es C(O)CH₂ y CONH, con la condición de que Z no forme un enlace N-N con el grupo A;

A se selecciona entre fenilo, piridilo y pirimidilo y está sustituido con 0-2 R⁴; y,

65 B se selecciona entre X-Y, fenilo, pirrolidino, morfolino, 1,2,3-triazolilo e imidazolilo y está sustituido con 0-1 R^{4a};

R⁴, cada vez que aparece, se selecciona entre OH, (CH₂)_rOR², halo, alquilo C₁₋₄, (CH₂)_rNR²R^{2a} y (CF₂)_rCF₃;

ES 2 331 860 T3

R^{4a} se selecciona entre alquilo C₁₋₄, CF₃, S(O)_pR⁵, SO₂NR^{2a}R^{2a} y 1-CF₃-tetrazol-2-ilo;

R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alquilo C₁₋₆, fenilo y bencilo;

5 X es CH₂ o C(O); e

Y se selecciona entre pirrolidino y morfolino.

10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que;

A se selecciona entre el grupo: fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo; 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-metilfenilo, 2-aminofenilo y 2-metoxifenilo; y

15 B se selecciona entre el grupo: 2-CF₃-fenilo, 2-(aminosulfonyl)fenilo, 2-(metilaminosulfonyl)fenilo, 2-(dimetilaminosulfonyl)fenilo, 1-pirrolidinocarbonilo, 2-(metilsulfonyl)fenilo, 4-morfolino, 2-(1'-CF₃-tetrazol-2-il)fenilo, 4-morfolinocarbonilo, 2-metil-1-imidazolilo, 5-metil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonyl-1-imidazolilo y 5-metil-1,2,3-triazolilo.

20

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que;

E es fenilo sustituido con R o 2-piridilo sustituido con R;

25 D se selecciona entre NH₂, C(O)NH₂, C(=NH)NH₂, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH(CH₃)NH₂ y C(CH₃)₂NH₂, con la condición de que D esté meta o para sustituido en E; y

R se selecciona entre H, OCH₃, Cl y F;

30 Z es C(O)CH₂ y CONH, con la condición de que Z no forme un enlace N-N con el grupo A;

A se selecciona entre fenilo, piridilo y pirimidilo y está sustituido con 0-2 R⁴; y

35 B se selecciona entre X-Y, fenilo, pirrolidino, morfolino, 1,2,3-triazolilo e imidazolilo y está sustituido con 0-1 R^{4a};

R⁴, cada vez que aparece, se selecciona entre OH, (CH₂)_rOR², halo, alquilo C₁₋₄, (CH₂)_rNR^{2a}R^{2a} y (CF₂)_rCF₃;

40 R^{4a} se selecciona entre alquilo C₁₋₄, CF₃, S(O)_pR⁵, SO₂NR^{2a}R^{2a} y 1-CF₃-tetrazol-2-ilo;

R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alquilo C₁₋₆, fenilo y bencilo;

X es CH₂ o C(O); e

45 Y se selecciona entre pirrolidino y morfolino.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que;

50 D-E se selecciona entre 3-aminofenilo, 3-amidinofenilo, 3-aminometilfenilo, 3-aminocarbonilfenilo, 3-(metilaminometil)fenilo, 3-(1-aminoetil)fenilo, 3-(2-amino-2-propil)fenilo, 4-cloro-3-aminofenilo, 4-cloro-3-amidinofenilo, 4-cloro-3-aminometilfenilo, 4-cloro-3-(metilaminometil)fenilo, 4-fluoro-3-aminofenilo, 4-fluoro-3-amidinofenilo, 4-fluoro-3-aminometilfenilo, 4-fluoro-3-(metilaminometil)fenilo, 6-aminopirid-2-ilo, 6-amidinopirid-2-ilo, 6-aminometilpirid-2-ilo, 6-aminocarbonilpirid-2-ilo, 6-(metilaminometil)pirid-2-ilo, 6-(1-aminoetil)pirid-2-ilo, 6-(2-amino-2-propil)pirid-2-ilo;

A se selecciona entre el grupo: fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-pirimidilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 2-F-fenilo, 3-F-fenilo, 2-metilfenilo, 2-aminofenilo y 2-metoxifenilo; y

60 B se selecciona entre el grupo: 2-CF₃-fenilo, 2-(aminosulfonyl)fenilo, 2-(metilaminosulfonyl)fenilo, 2-(dimetilaminosulfonyl)fenilo, 1-pirrolidinocarbonilo, 2-(metilsulfonyl)fenilo, 4-morfolino, 2-(1'-CF₃-tetrazol-2-il)-fenilo, 4-morfolinocarbonilo, 2-metil-1-imidazolilo, 5-metil-1-imidazolilo, 2-metilsulfonyl-1-imidazolilo y 5-metil-1,2,3-triazolilo.

65

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto es de fórmula IIa.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto es de fórmula IIb.

ES 2 331 860 T3

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto es de fórmula IIc.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto es de fórmula IID.

5 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto es de fórmula IIe.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto es de fórmula IIIf.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que;

10 D se selecciona entre $C(=NR^3)NR^7R^9$, $C(O)NR^7R^8$, NR^7R^8 y $CH_2NR^7R^8$, con la condición de que D esté meta o para sustituido en E;

E es fenilo sustituido con R o piridilo sustituido con R;

15 R se selecciona entre H, Cl, F, OR^3 , CH_3 , CH_2CH_3 , OCF_3 y CF_3 ;

Z se selecciona entre $C(O)$, $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, $NHC(O)$ y $C(O)NH$, con la condición de que Z no forme un enlace N-N con el grupo A;

20 R^{1a} y R^{1b} están independientemente ausentes o se seleccionan entre $-(CH_2)_r-R^{1'}$, $NCH_2R^{1''}$, $OCH_2R^{1''}$, $SCH_2R^{1''}$, $N(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ y $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1'}$ o se combinan para formar un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado de 5-8 miembros sustituido con 0-2 R^4 y que contiene 0-2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

25 $R^{1'}$, cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C_{1-3} , halo, $(CF_2)_rCF_3$, OR^2 , NR^2R^{2a} , $C(O)R^{2c}$, $(CF_2)_rCO_2R^{2c}$, $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)_2R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$ y $NR^2SO_2R^{2b}$;

30 A se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^4 ; fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo e imidazolilo;

B se selecciona entre: Y, X-Y, NR^2R^{2a} , $C(=NR^2)NR^2R^{2a}$ y $NR^2C(=NR^2)NR^2R^{2a}$;

35 X se selecciona entre CH_2 , $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_t$, $-C(O)-$, $-C(=NR)-$, $-CH(NR^2R^{2a})-$, $-C(O)NR^2-$, $-NR^2C(O)-$, $-NR^2C(O)NR^2-$, $-NR^2-$ y O;

Y es NR^2R^{2a} , con la condición de que X-Y no forme un enlace N-N u O-N;

40 como alternativa, Y se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^{4a} ;

45 fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo y 1,3,4-triazolilo;

50 R^4 , cada vez que aparece, se selecciona entre =O, OH, Cl, F, alquilo C_{1-4} , $(CN_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2 -alquilo C_{1-4} , $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$ y $(CF_2)_rCF_3$;

55 R^{4a} , cada vez que aparece, se selecciona entre =O, OH, Cl, F, alquilo C_{1-4} , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2 -alquilo C_{1-4} , $NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^5$, $(CF_2)_rCF_3$ y 1-CF₃-tetrazol-2-ilo;

R^5 , cada vez que aparece, se selecciona entre CF_3 , alquilo C_{1-6} , fenilo sustituido con 0-2 R^6 y bencilo sustituido con 0-2 R^6 ;

60 R^6 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, =O, OH, OR^2 , Cl, F, CH_3 , CN, NO_2 , $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $CH(=NH)NH_2$, $NHC(=NN)NH_2$ y $SO_2NR^2R^{2a}$;

65 R^7 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , bencilo, ariloxi C_{6-10} , ariloxycarbonilo C_{6-10} , arilmetilcarbonilo C_{6-10} , alquilcarboniloxi C_{1-4} -alcoxycarbonilo C_{1-4} , arilcarboniloxi C_{6-10} -alcoxycarbonilo C_{1-4} , alquilaminocarbonil C_{1-6} , fenilaminocarbonilo y fenil-alcoxycarbonilo C_{1-4} ;

R^8 , cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} y bencilo; y

ES 2 331 860 T3

como alternativa, R⁷ y R⁸ se combinan para formar un grupo morfolino; y

R⁹, cada vez que aparece, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ y bencilo.

5

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que;

E es fenilo sustituido con R o 2-piridilo sustituido con R;

10 R se selecciona entre H, Cl, F, OCH₃, CH₃, OCF₃ y CF₃;

Z se selecciona entre C(O)CH₂ y C(O)NH, con la condición de que Z no forme un enlace N-N con el grupo A;

15 R^{1a} se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a}, S(O)_pR^{2b}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2c}, CH₂C(O)R^{2c}, C(O)NR²R^{2a} y SO₂NR²R^{2a};

R^{1b} se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a}, S(O)_pR^{2b}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2c}, CH₂C(O)R^{2c}, C(O)NR²R^{2a} y SO₂NR²R^{2a};

20 A se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R⁴; fenilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo e imidazolilo;

B se selecciona entre: Y y X-Y;

25

X se selecciona entre CH₂, -CR²(CR²R^{2b})-, -C(O)-, -C(=NR)-, -CH(NR²R^{2a})-, -C(O)NR²-, -NR²C(O)-, -NR²C(O)NR²-, -NR²- y O;

Y es NR²R^{2a}, con la condición de que X-Y no formen un enlace N-N u O-N;

30

como alternativa, Y se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^{4a};

35 fenilo, piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirimidilo, furanilo, morfolinilo, tiofenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo y 1,3,4-triazolilo;

R², cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, CH₃, bencilo y fenilo;

40

R^{2a}, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, CH₃, bencilo y fenilo;

R^{2b}, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, OCH₃, CH₃, bencilo y fenilo;

45

R^{2c}, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, OH, OCH₃, CH₃, bencilo y fenilo;

como alternativa, R² y R^{2a} se combinan para formar un anillo saturado, parcialmente insaturado o insaturado de 5 ó 6 miembros que contiene 0-1 heteroátomos más seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S;

50

R³, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃ y fenilo;

R^{3a}, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃ y fenilo;

55

R⁴, cada vez que aparece, se selecciona entre OH, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, NR²C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a} y CF₃;

R^{4a}, cada vez que aparece, se selecciona entre OH, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a}, C(O)R^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR⁵, CF₃ y 1-CF₃-tetrazol-2-ilo;

60

R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, alquilo C₁₋₆, fenilo sustituido con 0-2 R⁶ y bencilo sustituido con 1 R⁶;

R⁶, cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, OCH₃, Cl, F, CH₃, CN, NO₂, NR²R^{2a}, CH₂NR²R^{2a} y SO₂NR²R^{2a};

65

R⁷, cada vez que aparece, se selecciona entre H, OH, alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcocarbonilo C₁₋₄, bencilo, fenoxi, fenoxicarbonilo, bencilcarbonilo, alquilcarboniloxi C₁₋₄-alcocarbonilo C₁₋₄, fenilcarboniloxi-alcocarbonilo C₁₋₄, alquilaminocarbonilo C₁₋₆, fenilaminocarbonilo y fenil-alcocarbonilo C₁₋₄;

ES 2 331 860 T3

R⁸, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CH₃ y bencilo; y
como alternativa, R⁷ y R⁸ se combinan para formar un grupo morfolino;

5 R⁹, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CH₃ y bencilo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que;

10 R^{1a} está ausente o se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a}, S(O)_pR^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2c}, CH₂C(O)R^{2c} y SO₂NR²R^{2a};

15 R^{1b} está ausente o se selecciona entre H, CH₃, CH₂CH₃, Cl, F, CF₃, OCH₃, NR²R^{2a}, S(O)_pR^{2b}, C(O)NR²R^{2a}, CH₂S(O)_pR^{2b}, CH₂NR²S(O)_pR^{2b}, C(O)R^{2b}, CH₂C(O)R^{2b} y SO₂NR²R^{2a};

15 A se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R⁴; fenilo, piridilo y pirimidilo;

B se selecciona entre: Y y X-Y;

20 X se selecciona entre -C(O)- y O;

Y es NR²R^{2a}, con la condición de que X-Y no formen un enlace O-N;

25 como alternativa, Y se selecciona entre uno de los siguientes sistemas carbocíclicos y heterocíclicos que están sustituidos con 0-2 R^{4a};

fenilo, piperazino, piridilo, pirimidilo, morfolino, pirrolidino, imidazolilo y 1,2,3-triazolilo;

30 R², cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, CH₃, bencilo y fenilo;

R^{2a}, cada vez que aparece, se selecciona entre H, CF₃, CH₃, bencilo y fenilo;

R^{2b}, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, OCH₃, CH₃, bencilo y fenilo;

35 R^{2c}, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃, OH, OCH₃, CH₃, bencilo y fenilo;

40 como alternativa, R² y R^{2a} se combinan para formar un sistema de anillo seleccionado entre pirrolidino, piperazino y morfolino;

R⁴, cada vez que aparece, se selecciona entre Cl, F, CH₃, NR²R^{2a} y CF₃;

R^{4a}, cada vez que aparece, se selecciona entre Cl, F, CH₃, SO₂NR²R^{2a}, S(O)_pR⁵ y CF₃; y

45 R⁵, cada vez que aparece, se selecciona entre CF₃ y CH₃.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo:

50 1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-imidazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

55 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)carbonilamino]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(2'-(5''-CF₃-tetrazolil)-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-4-cloro-3-metilpirazol;

60 1-(3-amidinofenil)-5-((2'-t-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-4-metoxi-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-(4'-(imidazol-1-il-fenil)aminocarbonil)pirazol;

65 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2''-sulfonilmetil)fenoxifenil)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]pirazol;

ES 2 331 860 T3

- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-1,2,3-triazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
- 5 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)metilsulfonil]tetrazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 10 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)pirimidin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-2-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 15 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-2-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-4'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 20 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-cloro-2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 25 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-trifluorometilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-cloro-2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 30 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)(N'-metil)aminocarbonil]pirazol;
- 35 1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-n-butil-5-[[5-(2'-trifluorometilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
- 40 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 45 1-(3-amidinofenil)-4-metoxi-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-4-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-imidazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil-1-il)piridin-2-il]-aminocarbonil]-1,2,3-triazol;
- 50 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-1,2,3-triazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-1,2,4-triazol;
- 55 3-metil-1-(3-amidinofenil)-5-(4'-(4''-clorofenil)tiazol-2'-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfuro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfóxido-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 60 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(2'-trifluorometilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-N-metilaminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 65 1-(3-amidinofenil)-5-(4'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)-aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metilpirazol;

ES 2 331 860 T3

1-(3-cianofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminocarbonil]-3-metilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

5 1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil)-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

y una sal farmacéuticamente aceptable.

10

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo:

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil)-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

15

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-n-butilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-n-butilpirazol;

20

1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminocarbonil]-3-n-butilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-4-metoxipirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-trifluorometil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

25

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-bromo-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

30

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-bromo-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil)-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]pirazol;

35

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[5-[(2'-aminosulfonilfen-1-il)-piridin-2-il]aminocarbonil]-3-metilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(5-(2'-t-butilaminosulfonilfenil)-pirimidin-2-il)-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)-pirimidin-2-il)-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

40

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimidin-2-il)-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-cianofenil)-5-[[4'-(imidazol-1-il)fenil]aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)-aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol;

45

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[(4'-(morfolin-1-il)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

50

1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(3-metiltetrazol-1-il)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metil-pirazol;

55

1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[2'-trifluorometilfenil)-pirid-2-il)-aminocarbonil]pirazol;

60

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[2'-aminosulfonil-1-il)pirimid-5-il)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[3-cloro-(2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

65

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

ES 2 331 860 T3

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[5-(2'-fluorofen-1-il)pirid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-*terc*-butilaminosulfonilfenil)-pirimid-2-il]-aminocarbonil]-pirazol;
5 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)-[1,5]-dihidropirimid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(pirid-3'-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[4-(pirid-2'-il)fen-1-ilaminocarbonil]pirazol;
10 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-trifluorometilfenil)-pirimidin-2-il]aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(piperidinocarbonil)fenil)-aminocarbonil]pirazol;
15 1-(3-amidino-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-aminocarbonil-4-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[4-(pirazol-4'-il)fen-1-il]aminocarbonil]pirazol;
20 y una sal farmacéuticamente aceptable.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo:

25 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-metilsulfonilfenil)pirid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]-aminocarbonil]pirazol;
30 1-(3-cianofenil)-3-metil-5-[[5-(2'-metilsulfonilfenil)pirimid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[[5-(2'-metilsulfonilfenil)-pirimid-2-il]aminocarbonil]pirazol;
1-(3-(N-metil-N-hidroxiamidino)fenil)-3-metil-5-[(4'-*t*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
35 zol;
1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-(N-metilamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
40 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]-aminocarbonil]tetrazol;
1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol;
45 1-(3-amidinofenil)-5-[[5-(2'-trifluorometilfen-1-il)piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol;
1-(3-aminocarbonilfenil)-5-[[5-(2'-trifluorometilfen-1-il)piridin-2-il]aminocarbonil]tetrazol;
1-(3-amidinofenil)-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
50 1-(3-amidinofenil)-4-metil-2-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(benzoimidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol;
55 1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(benzoimidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-aminocaribonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
60 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[4'-(1,2,4-triazol-2-il)-fenil]aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-ciclohexilfenil)aminocarbonil]pirazol;
65 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[[1,1']-bifen-4-ilaminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-morfolinofenil)-aminocarbonil]-pirazol;

ES 2 331 860 T3

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluorometil)tetrazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(4'-((2-trifluorometil)tetrazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
5 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N,N-dietilamino)fenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-N,N-dietilamino)fenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol;
10 1-(3-aminocarbonilfenil)-3-metil-5-[(4'-(1-tetrazolil)fenil)-aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-acetilpiperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
15 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-*terc*-butiloxicarbonilpiperizin-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-piperizin-1-il-fenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-[(4'-ciclohexilfenil)aminocarbonil]pirazol;
20 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolino)-3'-clorofenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol;
25 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazol;
1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazol;
1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-ciclopentiloxifenil)-aminocarbonil]-3-metil-pirazol;
30 1-(3-amidinofenil)-5-[(3-((pirid-2-il)metilamino)fenil)-aminocarbonil]-3-metilpirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-imidazolil)fenil)aminocarbonil]pirazol;
35 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-[(4'-(N-morfolino)-3-clorofenil)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-pirrolidinocarbonil)-3'-clorofenil)aminocarbonil]-pirazol;
1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-(N-morfolinocarbonil)-3-clorofenil)-aminocarbonil]pirazol;
40 1-(3-cianofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)-fenil)-aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-(N-imidazolil)-fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
45 1-(3'-aminocarbonilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil-[1,1']-bifen-4-il)metilcarbonil]-3-metilpirazol;
y una sal farmacéuticamente aceptable.

50 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el compuesto se selecciona entre el grupo.

1-(3-amidinofenil)-5-[4'-(pirrolidinometil)fenil)-aminocarbonil]-3-metilpirazol;
1-(3-aminofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
55 1-(3-amino-4'-clorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amino-4'-fluorofenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
60 1-(3-amino-4'-metoxifenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amino-4'-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
1-(3-amino-4'-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)piridin-2-il]aminocarbonil } tetrazol;
65 1-(3-amino-4'-metoxifenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonilfenil)pirid-2-il)-aminocarbonil]-3-metil-pirazol;

ES 2 331 860 T3

- 1-(3-aminometil-4'-metilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
1-(3-aminometil-4'-fluorofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
5 1-(3-aminometilfenil)-5-[(4'-(N-pirrolidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
1-(3-etilcarboxiamidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)-aminocarbonil]-3-metilpirazol;
1-(pirid-2-il)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
10 1-(6-bromopiridin-2-il)-3-metil-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
1-(3-amino-4-clorofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-cloro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
15 1-(3-amino-4-clorofenil)-5-[(4'-(1-pirrolidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]tetrazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]tetrazol;
20 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
25 1-(3-amidinofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]imidazol;
1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
1-[3-(metilaminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metil-pirazol;
30 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-4-metoxi-3-trifluorometilpirazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(2-fluoro-4-(N-pirrolidinocarbonil)fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
35 1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluoro-4-(N-pirrolidinocarbonil)-fenil)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-sulfonilmetil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol
1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
40 1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)-[1,6-dihidro]pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpi-
razol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
45 1-[3-(2'-etilaminofenil)-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
50 1-(3-aminometilfenil)-5-[(5-(2'-metilsulfonil-fenil)-pirimid-2-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
1-[3-amidinofenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
1-[3-amidinofenil]-5-[(3-fluoro-2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
55 y una sal farmacéuticamente aceptable.
21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo:
60 1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)carbonilmetil]-3-trifluorometilpirazol;
1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonilmetil)pirazol;
65 1-(3-amidino)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)pirazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilaminosulfonilmetil)
pirazol;

ES 2 331 860 T3

- 1-(3-(N-carboximetil)aminofenil)-5-[(5-(2'-aminosulfonilfenil)dirimid-2-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 5 1-(3-aminometilfenil)-5-[(2'-aminosulfonil-3-metil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-1,2,3-triazol;
- 1-(3-aminometil-4-metil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 10 1-(3-aminometil-4-fluoro)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 1-(3-aminometil-4-cloro)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 15 1-(3-aminometil-4-fluoro)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-aminometil)fenil-5-[(2'-aminosulfonil-3-fluoro-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-metilpirazol;
- 20 1-(3-aminometil)fenil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-trifluorometilpirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(3-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)-aminocarbonil]-pirazol;
- 25 1-(3-aminometilfenil)-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-4-(2-metilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-amidinofenil)-3-trifluorometil-5-[(2-fluoro-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]-pirazol;
- 30 1-(3-aminometilfenil)-3-trifluorometil-5-[(3-trifluorometil-4-(N-morfolino)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluoro-2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 35 1-(3-aminometilfenil)-3-etil-5-[(2-fluoro-4-(2-metilsulfonilimidazol-1-il)fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 1-[(6-(aminometil)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 40 1-[(6-(N-hidroxiamidino)pirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-[(6-amidinopirid-2-il)]-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 45 1-[6-amidinopirid-2-il]-3-metil-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[(2-metoxi-4-(N-morfolino)-fenil)-aminocarbonil]-pirazol;
- 1-(3-aminometilfenil)-3-metil-5-[4'-(3''-metil-5''-oxo-3''-pirazolin-2''-il)-fenil)aminocarbonil]pirazol;
- 50 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol;
- 1-(3-aminometil-4-fluorofenil)-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 55 1-[3-(aminometil)-fenil]-5-[3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxilato de etilo;
- 60 **Ácido** 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-3-carboxílico;
- 1-[3-(aminometil)fenil]-3-[aminocarbonil]-5-[3-fluoro-(2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;
- 65 1-[3-(aminometil)-fenil]-3-trifluorometil-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol-5-carboxilato de etilo;
- 1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metiltio)pirazol;

ES 2 331 860 T3

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(3-fluoro-2'-metilsulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]-3-(metilsulfonil)pirazol;
1-(3-aminometilfenil)-5-[(4-(5-metil-1,2,3-triazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol;

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22. Un compuesto seleccionado entre el grupo:

10 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(carboximetil)fenilaminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilaminocarbonil]pirazol;

15 1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[4'-(N,N-dimetilaminosulfonil)-fenilaminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-*terc*-butilaminosulfonilfenil)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidino)fenil-3-metil-5-[(4'-aminosulfonilfenil)aminocarbonil]-pirazol;

20 1-(3-amidino)-fenil-3-metil-5-[(4'-trifluorometilfenil)-aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-(2'-naftilaminosulfonil)-3-metilpirazol;

25 1-(3-amidinofenil)-5-[(4-bromofenil)-aminosulfonil]-3-metilpirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[2-(2'-piridil)-etil]aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(3-fenilpropil)aminocarbonil]pirazol;

30 1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4-(isopropiloxi)fenil)aminocarbonil]-pirazol;

1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-*terc*-butilaminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

35 1-(3-(N-aminoamidino)fenil)-3-metil-5-[(2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil]pirazol;

1-(3-amidinofenil)-5-[(4'-bromofen-1-il)-aminocarbonil]tetrazol;

1-(3-amidinofenil)-3-metil-5-[(4'-N,N-dimetilamino)carbonilamino]fen-1'-il)aminocarbonil]pirazol;

40 1-[3-[N-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonil)amidino]fenil]-5-((2'-aminosulfonil-[1,1']-bifen-4-il)aminocarbonil)-3-metilpirazol; y

1-[3-(aminometil)fenil]-5-[(4-(5-metoxiaminocarbonil)imidazol-1-il)fen-1-il)aminocarbonil]-3-trifluorometil-pirazol.

45

23. Una composición farmacéutica que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

24. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente eficaz del mismo, para uso en terapia.

55 25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno tromboembólico.

60

65