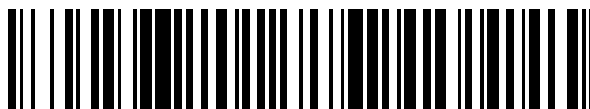


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 073**

51 Int. Cl.:

C07D 231/20	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 231/22	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01) A61P 13/12	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 413/12	(2006.01)	
C07D 417/12	(2006.01)	
A61K 31/415	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2011 E 11701123 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2528902**

54 Título: **Derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituidos con oxígeno y su uso como productos farmacéuticos**

30 Prioridad:

01.03.2010 US 309119 P
26.01.2010 EP 10305080

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2015

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)
54, rue de la Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

RUF, SVEN;
PERNERSTORFER, JOSEF;
SADOWSKI, THORSTEN;
HORSTICK, GEORG;
SCHREUDER, HERMAN;
BUNING, CHRISTIAN;
OLPP, THOMAS;
SCHEIPER, BODO y
WIRTH, KLAUS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

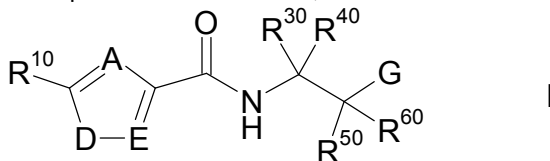
ES 2 530 073 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituidos con oxígeno y su uso como productos farmacéuticos

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



10 en la que A, D, E, G, R¹⁰, R³⁰, R⁴⁰, R⁵⁰ y R⁶⁰ tienen los significados que se indican a continuación, que son compuestos farmacéuticamente activos valiosos. Son inhibidores de la proteasa catepsina A, y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

15 La catepsina A (EC = 3,4,16,5; símbolo de gen CTSA) es una proteasa conocida también como carboxipeptidasa A lisosomal o proteína protectora. Pertenecce a una familia de serina carboxipeptidasas que contiene sólo otros dos representantes en mamíferos, serina carboxipeptidasa inducible por retinoide y proteína de tipo carboxipeptidasa vitelogénica. Dentro de la célula, la catepsina A reside en lisosomas donde forma un complejo de alto peso molecular con beta-galactosidasa y neuraminidasa. La interacción de la catepsina A con estas glicosidasas es esencial para su encaminamiento correcto al lisosoma y las protege de la proteólisis dentro del lisosoma. Una deficiencia de catepsina A debida a diversas mutaciones en el gen ctsa conduce a una deficiencia secundaria de beta-galactosidasa y neuraminidasa que se manifiesta como el trastorno de almacenamiento lisosomal recesivo autosómico galactosialidosis (véase A. d'Azzo et al., en "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", vol. 2 (1995), 2835-2837). La mayoría de mutaciones identificadas en ctsa son mutaciones de sentido erróneo que afectan al plegamiento o la estabilidad de la proteína. Ninguna de ellas mostró tener lugar en el sitio activo de la enzima (G. Rudenko et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 621-625). Por consiguiente, el trastorno de almacenamiento lisosomal puede corregirse con mutantes de catepsina A catalíticamente inactivos (N. J. Galjart et al., J. Biol. Chem. 266 (1991), 14754-14762). Por lo tanto, la función estructural de la catepsina A se puede separar de su actividad catalítica. Esto también se subraya por la observación de que a diferencia de lo observado en ratones deficientes en el gen ctsa, los ratones que llevan una mutación de inactivación catalítica en el gen ctsa no desarrollan signos de la enfermedad humana galactosialidosis (R. J. Rottier et al., Hum. Mol. Genet. 7 (1998), 1787-1794; V. Seyranpe et al., Circulation 117 (2008), 1973-1981).

20 La catepsina A presenta actividad carboxipeptidasa a pH ácido y actividades desamidasa y esterasa a pH neutro contra diversos péptidos bioactivos naturales. Los estudios in vitro han indicado que la catepsina A convierte la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la bradisinina en bradisinina 1-8, que es el ligando del receptor de bradisinina B1. Hidroliza la endotelina-1, neurocinina y oxitocina, y desamida la sustancia P (véase M. Hiraiwa, Cell. Mol. Life Sci. 56 (1999), 894-907). Se ha detectado una alta actividad de catepsina A en orina, lo que sugiere que es responsable de la degradación tubular de bradisinina (M. Saito et al., Int. J. Tiss. Reac. 17 (1995), 181-190). Sin embargo, la enzima también puede liberarse de las plaquetas y linfocitos y se expresa en células presentadoras de antígeno en las que podría estar implicada en el procesamiento del antígeno (W. L. Hanna et al., J. Immunol. 153 (1994), 4663-4672; H. Ostrowska, Thromb. Res. 86 (1997), 393-404; M. Reich et al., Immunol. Lett. (online Nov. 30, 2009)). La inmunohistoquímica de órganos humanos reveló una expresión prominente en las células de los túbulos renales, células del epitelio bronquial, células de Leydig de los testículos y neuronas grandes del cerebro (O. Sohma et al., Pediatr. Neurol. 20 (1999), 210-214). Está regulada positivamente durante la diferenciación de monocitos en macrófagos (N. M. Stamatou et al., FEBS J. 272 (2005), 2545-2556). Aparte de funciones estructurales y enzimáticas, se ha demostrado que la catepsina A se asocia con la neuraminidasa y una beta-galactosidasa de corte y empalme alternativo para formar el complejo de receptor de laminina y elastina en la superficie celular expresado en fibroblastos, células de músculo liso, condroblastos, leucocitos y ciertos tipos de células cancerosas (A. Hinek, Biol. Chem. 377 (1996), 471-480).

25 Se ha demostrado la importancia de la catepsina A para la regulación de los niveles locales de bradisinina en modelos animales de hipertensión. La inhibición farmacológica de la actividad de la catepsina A aumentó los niveles renales de bradisinina e impidió el desarrollo de hipertensión inducida por sal (H. Ito et al., Br. J. Pharmacol. 126 (1999), 613-620). Esto también pudo conseguirse por oligonucleótidos antisentido que reprimían la expresión de catepsina A (I. Hajashi et al., Br. J. Pharmacol. 131 (2000), 820-826). Además de en la hipertensión, se han demostrado efectos beneficiosos de la bradisinina en diversas enfermedades cardiovasculares adicionales y otras enfermedades (véase J. Chao et al., Biol. Chem. 387 (2006), 665-75; P. Madeddu et al., Nat. Clin. Pract. Nephrol. 3 (2007), 208-221). Por lo tanto, las indicaciones clave de los inhibidores de la catepsina A incluyen aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, infarto cardíaco, hipertrofia cardíaca, hipertrofia vascular, disfunción del ventrículo izquierdo, en particular disfunción del ventrículo izquierdo después de infarto de miocardio, enfermedades renales tales como

fibrosis renal, fallo renal e insuficiencia renal; enfermedades hepáticas tales como fibrosis hepática y cirrosis hepática, complicaciones de la diabetes tales como nefropatía, así como protección de órganos tales como el corazón y el riñón.

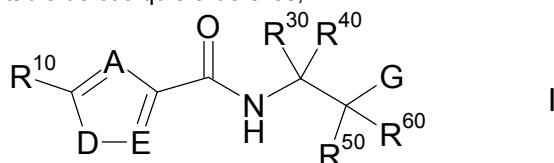
Como se ha indicado anteriormente, los inhibidores de la catepsina A pueden prevenir la generación del ligando del receptor de bradicinina B1 bradicinina 1-8 (M. Saito et al., Int. J. Tiss. Reac. 17 (1995), 181-190). Esto ofrece la oportunidad de usar inhibidores de catepsina A para el tratamiento del dolor, en particular el dolor neuropático, y la inflamación, como se ha demostrado para antagonistas de receptores de bradicinina B1 (véase F. Marceau et al., Nat. Rev. Drug Discov. 3 (2004), 845-852). Los inhibidores de la catepsina A pueden usarse adicionalmente como agentes antiplaquetarios como se ha demostrado para el inhibidor de catepsina A ebelactona B, un derivado de propiolactona, que reprime la agregación plaquetaria en animales hipertensos (H. Ostrowska et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 45 (2005), 348-353).

Además, al igual que otras serina proteasas tales como prostasina, elastasa o matriptasa, la catepsina A puede estimular el canal de sodio epitelial sensible a amilorida (ENaC) y, por lo tanto, está implicado en la regulación de volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales (véase C. Planes et al., Curr. Top. Dev. Biol. 78 (2007), 23-46). Por lo tanto, ciertas enfermedades respiratorias pueden mejorar mediante el uso de inhibidores de catepsina A, tales como fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, infecciones del tracto respiratorio y carcinoma pulmonar. La modulación de la catepsina A en el riñón podría usarse para promover la diuresis y, por lo tanto, inducir un efecto hipotensor.

Además del compuesto mencionado anteriormente ebelactona B se ha encontrado un efecto inhibidor sobre la catepsina A para ciertos derivados dipeptídicos de fenilalanina que se describen en el documento JP 2005/145839. Existe la necesidad de compuestos adicionales que inhiban la catepsina A y ofrezcan una oportunidad para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y enfermedades adicionales en las que interviene la catepsina A. La presente invención satisface esta necesidad de proporcionar los derivados de ácido 3-heteroarilamino-propiónico sustituido con oxígeno de la fórmula I que se definen a continuación.

Ya se han descrito ciertos compuestos en los que puede estar presente un resto de ácido 3-heteroarilamino-propiónico. Por ejemplo, en el documento WO 2006/076202 se describen derivados de amina, que modulan la actividad de receptores nucleares de esteroides, que llevan en el átomo de nitrógeno de la función amina un grupo heteroarilo y un grupo adicional que se define de manera muy general. En el documento US 2004/0072802 se describen derivados de beta-aminoácidos definidos de manera general que llevan un grupo acilo en el grupo beta-amino y son inhibidores de metaloproteasas de matriz y/o factor de necrosis tumoral. En el documento WO 2009/080226 y WO 2009/080227, que se refieren a antagonistas del receptor de ADP plaquetario P2Y12 e inhiben la agregación plaquetaria, se describen derivados de ácido carboxílico sustituido con pirazoloilamino que, sin embargo, llevan adicionalmente un grupo derivado de ácido carboxílico en el átomo de carbono que lleva el grupo pirazoloilamino. En el documento WO 2004/056815 se describen otros compuestos sustituidos con pirazoloilamino, en los que el átomo de nitrógeno del grupo amino está conectado a un sistema de anillo y que son inhibidores de las enzimas de la coagulación sanguínea factor Xa y/o factor VIIa.

Un objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



en el que

A se elige entre la serie que consiste en C(R¹) y N;

D se elige entre la serie que consiste en N(R²);

E se elige entre la serie que consiste en C(R³) y N;

G se elige entre la serie que consiste en R⁷¹-O-C(O)-, R⁷²-N(R⁷³)-C(O)-, NC- y tetrazol-5-ilo;

R¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), Ar, HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

R² se elige entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-C_sH_{2s}- y Ar-C_sH_{2s}-, donde s es un

número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R³ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

R¹⁰ se elige entre la serie que consiste en R¹¹-O-, R¹²-N(R¹³)-C(O)-O- y Het²-C(O)-O-;

R¹¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, R¹⁴, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar y Het³;

R¹² y R¹³ se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, R¹⁵ y Ar;

R¹⁴ es alquilo (C₁-C₁₀) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar, Het¹, Het³, NC-, H₂N-C(O)-, alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)-, di(alquil (C₁-C₄))N-C(O)-, Het¹-C(O)-, alquil (C₁-C₄)-C(O)-NH- y alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-;

R¹⁵ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil (C₁-C₆)-O-;

R¹⁶ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO-, alquil (C₁-C₄)-O- y NC-;

R³⁰ se elige entre la serie que consiste en R³¹, cicloalquilo (C₃-C₇), R³²-C_uH_{2u}- y Het³-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R³¹ es alquilo (C₁-C₁₀) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

R³² se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil (C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil (C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil (C₁-C₄))N-S(O)₂-, H₂N-, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, Het¹, alquil (C₁-C₄)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C₁-C₄)-S(O)₂-NH- y NC-;

R³³ se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil (C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil (C₁-C₄))N-S(O)₂- y NC-;

R⁴⁰ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

o R³⁰ y R⁴⁰ juntos son (CH₂)_x que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes, donde x es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R⁵⁰ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), HO- y alquil (C₁-C₆)-O-;

R⁶⁰ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

o R⁵⁰ y R⁶⁰ juntos son (CH₂)_y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes, donde y es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R⁷¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₈) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en alquil (C₁-C₆)-O- y alquil (C₁-C₆)-C(O)-O-;

R⁷² y R⁷³ se eligen, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₂);

Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂- y NC-;

Het¹, independientemente de cualquier otro grupo Het¹, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo a través del cual está unido Het¹ y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-, alquil (C₁-C₄)-O-, oxo y NC-;

Het² es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo a través del cual está unido Het² y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO- y alquil (C₁-C₄)-O-;

Het³, independientemente de cualquier otro grupo Het³, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo;

m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2;

en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

en donde todos los grupos alquilo, C₅H_{2s}, C_uH_{2u}, (CH₂)_x y (CH₂)_y, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

Si los elementos estructurales tales como grupos, sustituyentes o números, por ejemplo, pueden ocurrir varias veces en los compuestos de la fórmula I, son todos independientes entre sí y en cada caso tienen cualquiera de los significados indicados y pueden, en cada caso, ser iguales o diferentes de cualquier otro elemento. En un grupo dialquilamino, por ejemplo, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Los grupos alquilo, es decir, restos hidrocarburo saturados, pueden ser lineales (de cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquilo, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO (grupo hidroxialquilo). Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₁₀) presente en los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C₁-C₈), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₆), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización un grupo alquilo (C₂-C₃), en otra realización un grupo metilo. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₈) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C₁-C₆), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización un grupo alquilo (C₂-C₃), en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C₁-C₈) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C₁-C₈), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₆) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización un grupo alquilo (C₂-C₃), y en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C₁-C₆) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C₁-C₆), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₄) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización un grupo alquilo (C₂-C₃), y en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C₁-C₄) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C₁-C₄), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. Algunos ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, grupos propilo incluyendo propilo (es decir, n-propilo) e isopropilo, grupos butilo incluyendo butilo (es decir, n-butilo), sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, grupos pentilo incluyendo pentilo (es decir, n-pentilo), 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, grupos hexilo incluyendo hexilo (es decir, n-hexilo), 3,3-dimetilbutilo e isohexilo, grupos heptilo incluyendo heptilo (es decir, n-heptilo), grupos octilo incluyendo octilo (es decir, n-octilo), grupos nonilo incluyendo nonilo (es decir, n-nonilo) y grupos decilo incluyendo decilo (es decir, n-decilo). Algunos ejemplos de grupos alquil-O- son metoxi, etoxi, propoxi (es decir, n-propoxi), isopropoxi, butoxi (es decir, n-butoxi), isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (es decir, n-pentoxi). Algunos ejemplos de alquil-S(O)_m- son metilsulfanilo- (CH₃-S-), metanosulfonilo- (CH₃-S(O)-), metanosulfonilo

(CH₃-S(O)₂-), etilsulfanilo- (CH₃-CH₂-S-), etanosulfonilo- (CH₃-CH₂-S(O)-), etanosulfonilo (CH₃-CH₂-S(O)₂-), 1-metiletilsulfanilo- ((CH₃)₂CH-S-), 1-metiletanosulfonilo- ((CH₃)₂CH-S(O)-), 1-metiletanosulfonilo ((CH₃)₂CH-S(O)₂-). En una realización de la invención, el número m se elige entre 0 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, el número m en cualquier caso es, independientemente de su significado en otros casos, 0. En otra realización, el número m en cualquier caso es, independientemente de su significado en otros casos, 2.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, siempre que el respectivo compuesto sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El pre-requisito de que un grupo específico y un compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I. En una realización de la invención, un átomo de carbono individual en cualquier grupo alquilo en los compuestos de la fórmula I, así como en otros grupos tales como grupos cicloalquilo y grupos heterocíclicos, por ejemplo, independientemente de cualquier otro átomo de carbono, no porta más de un sustituyente que está unido a través de un átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno o átomo de azufre, tal como, por ejemplo, sustituyentes HO-, alquil (C₁-C₄)-O- o alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-. Un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor puede estar sin sustituir, es decir, no porta sustituyentes flúor, o sustituido, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes flúor, o con uno, dos o tres sustituyentes flúor, que pueden estar situados en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden portar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH₂) pueden portar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Algunos ejemplos de grupos alquil-S(O)_m- sustituidos con flúor son trifluorometilsulfanilo- (CF₃-S-), trifluorometanosulfonilo- (CF₃-S(O)-) y trifluorometanosulfonilo (CF₃-S(O)₂-).

Las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a grupos alcanodiilo (grupos alquilo divalentes) incluyendo los grupos divalentes C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, (CH₂)_x y (CH₂)_y. Además, puede hacerse referencia a la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido como un grupo alcanodiilo. Por lo tanto, los grupos alcanodiilo pueden también ser lineales o ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden ubicarse en cualquier posición y pueden comenzar desde el mismo átomo de carbono o desde átomos de carbono diferentes, y pueden sustituirse con sustituyentes flúor. Algunos ejemplos de grupos alcanodiilo, incluyendo los grupos C_sH_{2s} y C_uH_{2u} y, siempre que constituyan cadenas polimetileno, los grupos (CH₂)_x, son -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(C(CH₃)₂)-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂-. Algunos ejemplos de grupos alcanodiilo sustituidos con flúor, que pueden contener uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o uno o dos sustituyentes flúor son, por ejemplo, -CHF-, -CF₂-, -CF₂-CH₂-, -CH₂-CF₂-, -CF₂-CF₂-, -CF(CH₃)-, -C(CF₃)₂-, -C(CH₃)₂-CF₂-, -CF₂-C(CH₃)₂-.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En lo que se refiere a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄), pueden estar sin sustituir, es decir, no portan sustituyentes alquilo, o sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres o cuatro, o con uno o dos, sustituyentes alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes, por ejemplo con grupos metilo, y dichos sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. En lo que se refiere a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes flúor, pueden estar sin sustituir, es decir, no portan sustituyentes flúor, o sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o con uno o dos sustituyentes flúor. Los sustituyentes flúor pueden estar ubicados en cualquier posición en el grupo cicloalquilo y también pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituido con cicloalquilo (C₃-C₇), que pueden representar R¹¹ o R³⁰ son, por ejemplo, ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, cicloheptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil-, 2-cicloheptiletil-. Las explicaciones con respecto a grupos cicloalquilo se aplican de forma correspondiente a grupos cicloalquilo divalentes

(grupos cicloalcanodiilo), que pueden estar presentes en caso de que los dos grupos R^{30} y R^{40} juntos sean $(CH_2)_x$ o los dos grupos R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$. Además, puede hacerse referencia a la parte cicloalquilo de un grupo cicloalquilo sustituido como un grupo cicloalcanodiilo. Por lo tanto, por ejemplo, los enlaces a través de los cuales un grupo cicloalcanodiilo está conectado con los grupos adyacentes pueden estar situados en cualquier posición y pueden partir del mismo átomo de carbono del anillo, como en el caso del grupo cicloalcanodiilo que está presente si R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$ o los dos grupos R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$, o de átomos de carbono diferentes del anillo.

En los grupos fenilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición. En el caso a, los sustituyentes divalentes $-O-CH_2-O-$ (metilendioxi) y $-O-CF_2-O-$ (difluorometilendioxi) que pueden estar presentes en grupos fenilo y heterociclos aromáticos, los dos átomos de oxígeno están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo del grupo fenilo o el heterociclo aromático y reemplazan a dos átomos de hidrógeno del sistema parental. En los grupos fenilo monosustituidos, el sustituyente se puede localizar en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4. En grupos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3, posición 2,4, posición 2,5, posición 2,6, posición 3,4 o posición 3,5. En los grupos fenilo trisustituidos, los sustituyentes se pueden localizar en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. Si un grupo fenilo porta cuatro sustituyentes, algunos de los cuales pueden ser átomos de flúor, por ejemplo, los sustituyentes pueden localizarse en la posición 2,3,4,5, la posición 2,3,4,6 o la posición 2,3,5,6. Si un grupo fenilo polisustituido porta sustituyentes diferentes, cada sustituyente puede estar situado en cualquier posición adecuada, y la presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes en un grupo fenilo opcionalmente sustituido puede ser uno, dos, tres, cuatro o cinco. En una realización de la invención, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, independientemente de cualquier otro grupo fenilo opcionalmente sustituido en un compuesto de la fórmula I, porta uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, sustituyentes iguales o diferentes, y en otra realización está sin sustituir.

Análogamente, en grupos heterocíclicos sustituidos, incluyendo heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R^{32} , R^{33} y Ar, heterociclos monocíclicos, saturados e insaturados, de 4 miembros a 8 miembros que pueden representar Het^1 , y heterociclos monocíclicos, saturados, de 4 miembros a 7 miembros que pueden representar Het^2 y Het^3 , los sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición y pueden estar presentes en átomos de carbono del anillo y/o en cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo. La presente invención comprende todos los isómeros posicionales. El número de sustituyentes que pueden estar presentes en heterociclos sustituidos en los compuestos de la fórmula I depende del tamaño del anillo, el número y el tipo de los heteroátomos en el anillo y el grado de insaturación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes iguales o diferentes en cualquiera de los grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, independientemente del número de sustituyentes en cualquier otro caso de este grupo y el número de sustituyentes en cualquier otro grupo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I, es uno, dos, tres, cuatro o cinco, en otra realización uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. Los átomos de nitrógeno del anillo que portan opcionalmente un sustituyente incluyen átomos de nitrógeno del anillo en anillos heterocíclicos saturados distintos de aquellos a través de los cuales está unido dicho anillo, y el átomo de nitrógeno del anillo en heterociclos aromáticos de 5 miembros tales como pirrol, imidazol o triazol, que en el presente heterociclo portan un átomo de hidrógeno. En una realización de la invención, los sustituyentes en cualquiera de dichos átomos de nitrógeno del anillo en grupos heterocíclicos se eligen entre los de los sustituyentes especificados en la definición del grupo respectivo que están unidos mediante un átomo de carbono, por ejemplo entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y R^{33} , en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7), en el caso del heterociclo aromático que puede representar R^{32} , entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6) y cicloalquilo (C_3-C_7) en el caso del heterociclo aromático que puede representar R^{33} , y son alquilo (C_1-C_6) en el caso del heterociclo aromático que puede representar Ar y alquilo (C_1-C_4) en el caso de Het^1 , Het^2 y Het^3 . En general, además de portar opcionalmente los sustituyentes indicados en la definición del grupo respectivo, los átomos de nitrógeno adecuados del anillo en grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, en particular grupos heterocíclicos aromáticos tales como los grupos heterocíclicos que pueden representar R^{32} , R^{33} y Ar, por ejemplo, el átomo de nitrógeno del anillo en un grupo piridinilo, también pueden portar un sustituyente óxido $-O^-$ y estar presentes en forma de un N-óxido.

Los heteroátomos del anillo especificados en las definiciones de grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, incluyendo los heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R^{32} , R^{33} y Ar y los heterociclos que representan Het^1 , Het^2 y Het^3 , pueden estar presentes, generalmente, en cualquier combinación, y situarse en cualquier posición adecuada del anillo, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como un compuesto farmacéutico activo, como se ha mencionado anteriormente. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización, dos heteroátomos en el anillo en cualquier anillo heterocíclico no aromático en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización, dos heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en átomos de N que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente y están unidos a los átomos adyacentes del anillo mediante enlaces sencillos, átomos de O y átomos de S en un heterociclo no aromático no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del

anillo. En un heterociclo aromático, la elección de los heteroátomos en el anillo y sus posiciones está limitada por la precondition de que el anillo sea aromático, es decir, comprenda un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados. Por lo tanto, por ejemplo, en un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, sólo pueden estar presentes átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, y en un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros, sólo puede estar presente un heteroátomo en el anillo elegido entre la serie que consiste en átomos de O, átomos de S y átomos de N que porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Un heterociclo insaturado que pueden representar Het¹ puede ser aromático, por ejemplo en el caso de un grupo pirrolilo, imidazolilo o triazolilo que está unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo y p puede representar Het¹, o no aromático y comprende uno o dos dobles enlaces dentro del anillo que pueden estar presentes en cualquier posición. En una realización, un heterociclo de 4 miembros que representa Het¹ no puede estar insaturado. Un grupo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo, respectivamente, como se indica en la definición del grupo respectivo. El grupo Het¹ puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros u 8 miembros. Los grupos Het² y Het³ pueden ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

Algunos ejemplos de heterociclos aromáticos, a partir de uno o más de los cuales se eligen los heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R³², R³³ y Ar y, siempre que pueda aplicarse, el grupo Het¹ en una realización de la invención, son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,3,4]oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, pudiendo estar todos ellos unidos a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo, y pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o más adelante. Algunos ejemplos de restos específicos de heterociclos aromáticos, a partir de cualquiera de uno o más de los cuales se elige el resto heterocíclico monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros que puede representar R³², R³³ o Ar y, siempre que pueda aplicarse, el grupo Het¹, en una realización de la invención, son pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-il (2-tienilo), tiofen-3-il (3-tienilo), imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo (2-piridilo), piridin-3-ilo (3-piridilo), piridin-4-ilo (4-piridilo), piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirazin-2-ilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.

Algunos ejemplos de heterociclos saturados y heterociclos insaturados no aromáticos, a partir de cualquiera de uno o más de los cuales se eligen los grupos Het¹, Het² y Het³, independientemente entre sí, en una realización de la invención, siempre que pueda aplicarse con respecto al tamaño del anillo y al grado de saturación, son azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, 2,5-dihidro-1H-pirrol, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, pirazolidina, imidazolidina, 4,5-dihidro-1H-imidazol, [1,3]dioxolano, oxazolidina, tiazolidina, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, piperazina, [1,3]dioxano, [1,4]dioxano, morfolina, tiomorfolina, azepano, oxepano, tiepano, [1,3]diazepano, [1,4]diazepano, [1,4]oxazepano, [1,4]tiazepano y azocano, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. Algunos ejemplos de restos específicos de heterociclos saturados e insaturados no aromáticos, a partir de cualquiera de uno o más de los cuales se eligen los grupos Het¹, Het² y Het³, independientemente entre sí, en una realización de la invención, siempre que pueda aplicarse con respecto al tamaño del anillo, al grado de saturación y al tipo de átomo a través del cual está unido el resto, son azetidin-1-ilo, oxetan-3-ilo, tietan-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, tetrahydrofurano-2-ilo, tetrahydrofurano-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-4-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, oxazolidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, oxazolidin-4-ilo, oxazolidin-5-ilo, tiazolidin-2-ilo, tiazolidin-3-ilo, tiazolidin-4-ilo, tiazolidin-5-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, [1,3]dioxan-2-ilo, [1,3]dioxan-4-ilo, [1,3]dioxan-5-ilo, [1,4]dioxan-2-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, tiomorfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, oxepan-2-ilo, oxepan-3-ilo, oxepan-4-ilo, [1,3]diazepan-1-ilo, [1,4]diazepan-1-ilo, [1,4]oxazepan-1-ilo y [1,4]tiazepan-1-ilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. En una realización de la invención, el halógeno en cualquier caso en los compuestos de la fórmula I, independientemente de todos los demás casos, es flúor, cloro o bromo, en otra realización flúor o cloro, en otra realización flúor.

Un sustituyente oxo, es decir, un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace, cuando está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos átomos de hidrógeno sobre el átomo de carbono del sistema parental al que está unido. Por lo tanto, si un grupo CH₂ está sustituido por oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). Un

sustituyente oxo no puede estar presente en un átomo de carbono en un anillo aromático. Además de en átomos de carbono, los sustituyentes oxo también pueden estar presentes en un átomo de azufre del anillo en el grupo Het¹, en particular si el grupo Het¹ está saturado, y en el grupo Het³, para dar el miembro S(O) del anillo (S=O, es decir, un grupo sulfóxido), si está presente un sustituyente oxo en el átomo de azufre, o el miembro S(O)₂ del anillo (S(=O)₂, es decir, un grupo sulfona), si están presentes dos sustituyentes oxo en el átomo de azufre. Como ejemplos de heterociclos que pueden representar Het¹ y Het³ y que portan un sustituyente oxo en un átomo de azufre del anillo, pueden mencionarse 1,1-dioxo-tetrahidrotiofeno, 1-oxo-tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con sustituyentes adicionales tales como sustituyentes alquilo (C₁-C₄) como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.

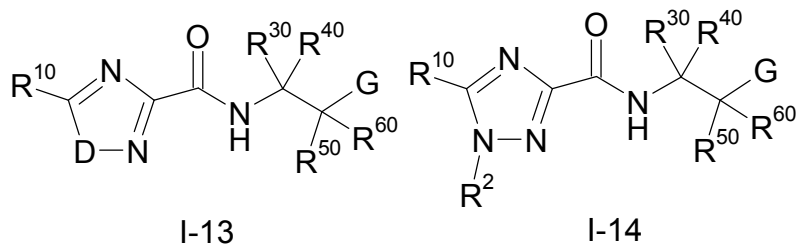
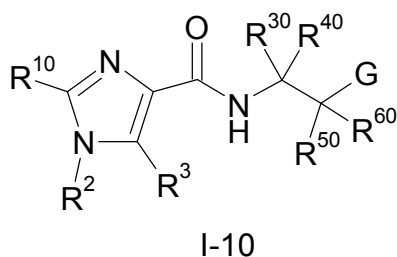
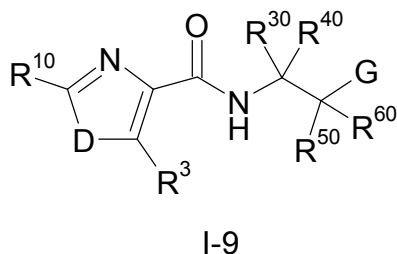
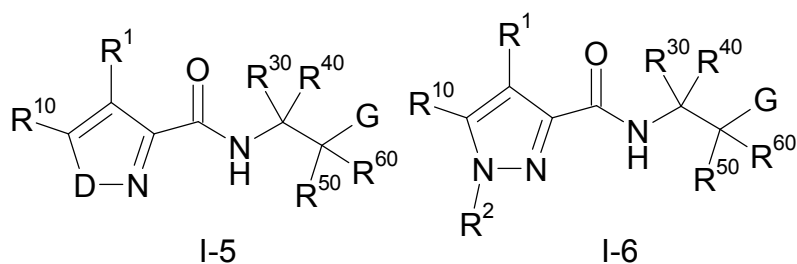
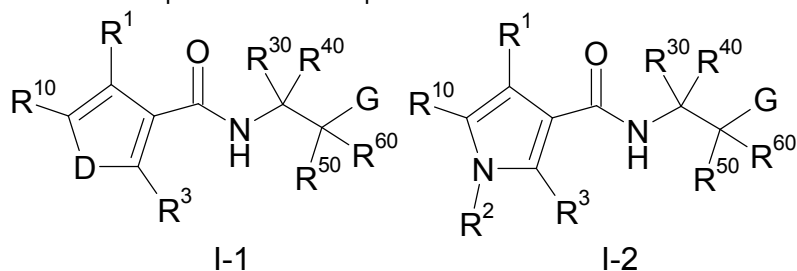
La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden tener todos, independientemente entre sí, la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto antípodas levorrotatorias como dextrorrotatorias, en forma enantioméricamente pura y en forma esencialmente enantioméricamente pura, por ejemplo, con una relación molar de los dos enantiómeros de 99:1 o mayor, y en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. La invención se refiere además a diastereoisómeros en la forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en la forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y en forma esencialmente pura, por ejemplo, con una relación molar de los isómeros cis/trans de 99:1 o mayor, y en forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans puede producirse en anillos sustituidos. La preparación de los estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de compuestos de inicio estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de la fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. La invención comprende también todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

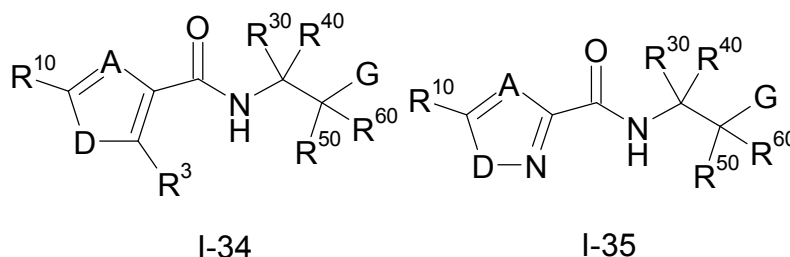
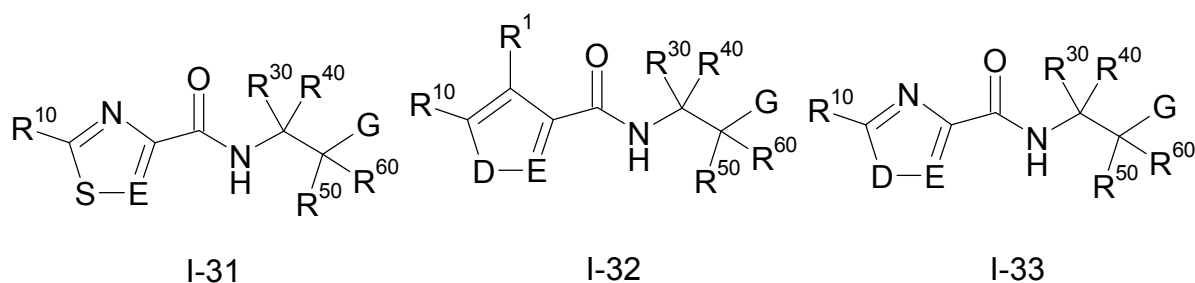
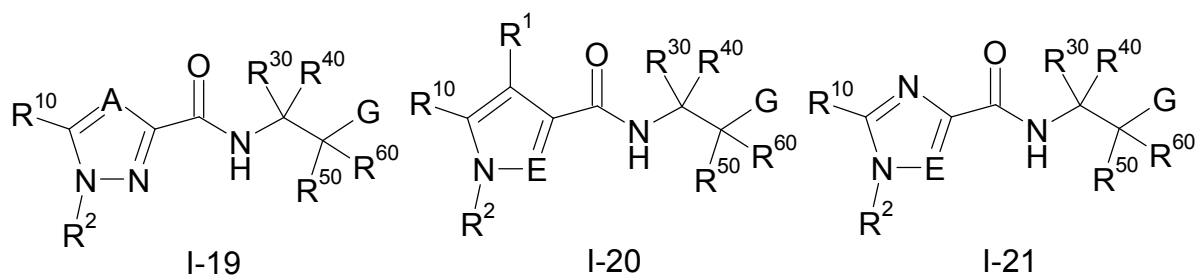
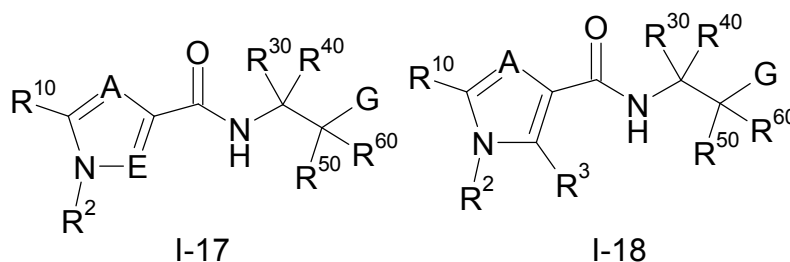
Sales fisiológicamente aceptables, incluyendo sales farmacéuticamente utilizables, de los compuestos de la fórmula I en general comprenden un componente de sal no tóxico. Pueden contener componentes salinos inorgánicos u orgánicos. Dichas sales se pueden formar, por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula I que contienen un grupo ácido, por ejemplo un grupo ácido carboxílico (grupo hidroxycarbonilo, HO-C(O)-) y bases inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Las bases adecuadas son, por ejemplo, compuestos de metales alcalinos o compuestos de metales alcalinotérreos adecuados, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o hidrógeno-carbonato sódico, o amoníaco o compuestos amino orgánicos e hidróxidos de amonio cuaternario. Las reacciones de los compuestos de la fórmula I con bases para la preparación de las sales en general se realizan de acuerdo con procedimientos habituales en un disolvente o diluyente. Algunos ejemplos de sales de grupos ácidos son, por lo tanto, sales de sodio, potasio, magnesio o calcio, o sales de amonio que pueden portar también uno o más grupos orgánicos en el átomo de nitrógeno. Compuestos de la fórmula I que contienen un grupo básico, es decir, un grupo protonable, por ejemplo un grupo amino o un heterociclo básico, pueden estar presentes en la forma de sus sales de adición de ácidos con ácidos fisiológicamente aceptables, por ejemplo como sal con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, que pueden en general prepararse a partir de los compuestos de la fórmula I por reacción con un ácido en un disolvente o diluyente de acuerdo con procedimientos habituales. Si los compuestos de la fórmula I contienen simultáneamente un grupo ácido y un grupo básico en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas (betaínas, zwitteriones). La presente invención también comprende todas las sales de los compuestos de la fórmula I, que debido a la baja tolerancia fisiológica no son adecuadas directamente para usar como productos farmacéuticos, pero que son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo por intercambio aniónico o intercambio catiónico. La presente invención también comprende todos los solvatos de los compuestos de la fórmula I y sus sales, incluyendo solvatos fisiológicamente aceptables, tales como hidratos, es decir, aductos con agua, y aductos con alcoholes como alcanoles (C₁-C₄).

En una realización de la invención, el grupo A es C(R¹), en otra realización, A es N. En una realización de la invención, el grupo D es N(R²). En una realización de la invención, el grupo E es C(R³), en otra realización, E es N. En una realización de la invención, uno o más de los grupos A, D y E tienen uno cualquiera o algunos de sus significados y cualquier grupo A, D y E restante tiene todos sus significados. Por ejemplo, en una realización, A se elige entre la serie que consiste en C(R¹) y N, D es N(R²) y E se elige entre la serie que consiste en C(R³) y N, en otra realización, A se elige entre la serie que consiste en C(R¹) y N, D es N(R²) y E es N, en otra realización, A es C(R¹), D es N(R²) y E se elige entre la serie que consiste en C(R³) y N, en otra realización, A es C(R¹), D es N(R²) y

E es N, en otra realización, A es N, D es $N(R^2)$ y E se elige entre la serie que consiste en $C(R^3)$ y N. En otra realización, los dos grupos A y D son N, y en otra realización ninguno de los grupos A y D es N.

En términos de fórmulas resultantes de la fórmula I por incorporación de los significados de A, D o E, en una realización de la invención un compuesto de la fórmula I es un compuesto de una cualquiera o más de las fórmulas I-1 a I-35, por ejemplo un compuesto de la fórmula I-1, o un compuesto de la fórmula I-2, o un compuesto de la fórmula I-6, o un compuesto de la fórmula I-9, o un compuesto de la fórmula I-10, o un compuesto de la fórmula I-14, o un compuesto de la fórmula I-17, o un compuesto de la fórmula I-19, o un compuesto de la fórmula I-6 o de fórmula I-14, o un compuesto de la fórmula I-6 o de fórmula I-10 o de fórmula I-14, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde en los compuestos de fórmulas I-1 a I-35 los grupos A, D, E, G, R^1 , R^2 , R^3 , R^{10} , R^{30} , R^{40} , R^{50} y R^{60} se definen como en los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.





5

En una realización de la invención, el grupo G se elige entre la serie que consiste en R^{71} -O-C(O)-, R^{72} -N(R^{73})-C(O)- y tetrazol-5-ilo, en otra realización entre la serie que consiste en R^{71} -O-C(O)- y R^{72} -N(R^{73})-C(O)-, en otra realización G es R^{71} -O-C(O)-, y en otra realización G es R^{72} -N(R^{73})-C(O)-.

10

En una realización de la invención, el grupo R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_6), HO-, alquil (C_1 - C_6)-O-, y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_6), alquil (C_1 - C_6)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_6) y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_6), HO- y alquil (C_1 - C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_6) y alquil (C_1 - C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1 - C_6), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, y en otra realización R^1 es hidrógeno. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1 - C_6) que está presente en R^1 es un grupo alquilo (C_1 - C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1 - C_2), en otra realización es metilo.

20

En una realización de la invención, el grupo R^2 se elige entre la serie que consiste en alquilo (C_1 - C_7) y cicloalquil (C_3 - C_7)- C_sH_{2s-} , en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquil (C_3 - C_7)- C_sH_{2s-} y Ar- C_sH_{2s-} , en otra realización R^2 es alquilo (C_1 - C_7), en otra realización R^2 es cicloalquil (C_3 - C_7)- C_sH_{2s-} , y en otra realización R^2 es Ar- C_sH_{2s-} . En una realización, s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2, en otra realización s es 0, y en otra realización s es 1. En una realización de la invención, R^2 es Ar- C_sH_{2s-} y s es 0, es decir, R^2 es el grupo Ar y, por lo tanto, el grupo D es el grupo N(Ar). En una realización, el grupo alcanodiilo divalente C_sH_{2s} es un grupo lineal. En una realización, un grupo alquilo (C_1 - C_7) que representa R^2 es un grupo alquilo (C_3 - C_7), en otra realización un grupo alquilo (C_3 - C_6). En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3 - C_7) que está presente en R^2 es un grupo cicloalquilo

25

(C₃-C₆), en otra realización un grupo cicloalquilo (C₅-C₆), en otra realización un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que está presente en R² se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo, tiofenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y tiofenilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, y en otra realización un grupo Ar que está presente en R² es fenilo, estando todos los grupos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Ar que está presente en R² está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, y en otra realización está sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que está presente en R², se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O- y alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆) y alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₆), en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, en otra realización entre la serie que consiste en flúor y cloro, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, cloro y metilo. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₆) que está presente en R² es un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización es metilo.

Ejemplos de grupos Ar que pueden estar presentes en R², y a partir de uno cualquiera o más de los cuales se elige un grupo Ar que está presente en R² en una realización de la invención, son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-terc-butil-fenilo, 4-terc-butil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-propoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 4-terc-butoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-isopropoxi-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2,3-metilendioxi-fenilo, 2,3-difluorometilendioxi-fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, 3,4-difluorometilendioxi-fenilo, 3-metilsulfanil-fenilo, 3-etilsulfanil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-metanosulfonil-fenilo, 3-etanosulfonil-fenilo, 3-sulfamoi-fenilo, 2-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 4-cloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 4,5-dicloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-3-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 4,5-dimetil-tiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2,6-dicloro-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo.

En una realización de la invención, el grupo R³ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-, y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) y alquil (C₁-C₆)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₆), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, en otra realización R³ es hidrógeno, y en otra realización R³ es alquilo (C₁-C₆). En una realización de la invención, un grupo alquilo (C₁-C₆) que está presente en R³ es un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización es metilo.

En una realización de la invención, el grupo R¹⁰ se elige entre la serie que consiste en R¹¹-O- y R¹²-N(R¹³)-C(O)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en R¹²-N(R¹³)-C(O)-O- y Het²-C(O)-O-, y en otra realización R¹⁰ es R¹¹-O-. En una realización, el grupo Het² que puede estar presente en el grupo R¹⁰, es un heterociclo monocíclico, saturado de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización de 5 miembros, que, aparte del átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het², opcionalmente comprende un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, el grupo Het² que puede estar presente en el grupo R¹⁰, no comprende ningún heteroátomo adicional en el anillo aparte del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het². En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het² que pueden estar presentes en R¹⁰, es uno, dos, tres o cuatro, en otra

realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización dicho grupo Het² está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het² que pueden estar presentes en el grupo R¹⁰, se eligen entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), HO- y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄), HO- y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₄) y HO- y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización son sustituyentes alquilo (C₁-C₄), y en otra realización son sustituyentes HO-.

En una realización de la invención, el grupo R¹¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, R¹⁴, cicloalquilo (C₃-C₇) y Het³, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y R¹⁴, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, R¹⁴ y cicloalquilo (C₃-C₇), en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), Ar y Het³, en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇) y Het³, en otra realización R¹¹ es hidrógeno, en otra realización R¹¹ es R¹⁴, y en otra realización R¹¹ es Ar. En una realización, un grupo Ar que representa R¹¹ es fenilo que está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Ar que representa R¹¹ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que representa R¹¹, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄). En una realización, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) que representa R¹¹ es un grupo cicloalquilo (C₃-C₆). En una realización, un grupo Het³ que representa R¹¹ es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en otra realización comprende un heteroátomo en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización un heteroátomo en el anillo elegido entre la serie que consiste en oxígeno y azufre, y en otra realización comprende un átomo de oxígeno como heteroátomo del anillo, donde el heterociclo está unido a través de un átomo de carbono del anillo y está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro, en otra realización con uno o dos, sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄).

En una realización de la invención, los grupos R¹² y R¹³ se eligen independientemente entre sí entre la serie que consiste en hidrógeno y R¹⁵, en otra realización entre la serie que consiste en R¹⁵ y Ar, y en otra realización son grupos R¹⁵ iguales o diferentes. En una realización, uno de los grupos R¹² y R¹³ se elige entre la serie que consiste en R¹⁵ y Ar, y el otro es un grupo R¹⁵. En una realización, un grupo Ar que representa R¹² o R¹³ es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos, en otra realización con uno, sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄), y en otra realización es fenilo sin sustituir.

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C₁-C₁₀) que representa el grupo R¹⁴ es un grupo alquilo (C₁-C₈), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₇), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización un grupo metilo, en otra realización un grupo alquilo (C₄-C₈), en otra realización un grupo alquilo (C₄-C₇), en otra realización un grupo alquilo (C₅-C₇), en otra realización un grupo alquilo C₆, donde todos estos grupos alquilo son lineales o ramificados tal como se aplica a grupos alquilo en los compuestos de la fórmula I en general, y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R¹⁴ es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R¹⁴ está sin sustituir, y en otra realización está sustituido con uno, dos, tres o cuatro, en otra realización con uno, dos o tres, en otra realización con uno o dos, en otra realización con un sustituyente como se ha indicado.

En una realización, un grupo cicloalquilo (C₃-C₇) que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R¹⁴ es un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), en otra realización es un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R¹⁴ es fenilo o un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en otra realización comprende un átomo de nitrógeno como heteroátomo del anillo y en el caso de un heterociclo de 5 miembros un heteroátomo adicional en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en otra realización un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R¹⁴ se elige entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde todos estos grupos Ar están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R¹⁴ es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que

representa R^{14} , se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son grupos alquilo (C_1-C_4).

- 5 En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es un heterociclo saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} no comprende ningún heteroátomo adicional en el anillo aparte del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het^1 . En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} está saturado, en otra realización está insaturado. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y oxo, y en otra realización son sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno.
- 25 En una realización, un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente $Het^1-C(O)-$ en un grupo alquilo que representa R^{14} es un heterociclo de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros o de 6 miembros, que está saturado o insaturado y comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente $Het^1-C(O)-$ en un grupo alquilo que representa R^{14} no comprende ningún heteroátomo adicional en el anillo aparte del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het^1 . En una realización, un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente $Het^1-C(O)-$ en un grupo alquilo que representa R^{14} está saturado o comprende un doble enlace dentro del anillo, y en otra realización está saturado. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente $Het^1-C(O)-$ en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente $Het^1-C(O)-$ en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización entre alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización son sustituyentes oxo, y en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4). En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente $Het^1-C(O)-$ en un grupo alquilo que representa R^{14} no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno, y en otra realización no está presente ningún sustituyente oxo en dicho un grupo Het^1 .

En una realización, un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, y en otra realización comprende un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo y está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, los heteroátomos en el anillo en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización entre la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno.

65 En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{14} se

eligen entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar, Het¹, Het³, H₂N-C(O)-, alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)-, di(alquil (C₁-C₄))N-C(O)- y Het¹-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Het¹, Het³, H₂N-C(O)-, alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)-, di(alquil (C₁-C₄))N-C(O)- y Het¹-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Het¹, Het³, di(alquil (C₁-C₄))N-C(O)- y Het¹-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar, Het¹, di(alquil (C₁-C₄))N-C(O)- y Het¹-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar, di(alquil (C₁-C₄))N-C(O)- y Het¹-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇) y Ar, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), di(alquil (C₁-C₄))N-C(O)- y Het¹-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Het¹ y Het³, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇) y Het³, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇) y Het³, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, oxo y cicloalquilo (C₃-C₇), en otra realización entre la serie que consiste en HO-, oxo y Het³, en otra realización entre la serie que consiste en HO- y cicloalquilo (C₃-C₇), en otra realización entre la serie que consiste en HO- y Het³, en otra realización son sustituyentes HO-, y en otra realización son sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R¹⁴ no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno. En una realización, los átomos de halógeno que están presentes como sustituyentes en un grupo alquilo que representa R¹⁴ se eligen entre la serie que consiste en flúor y cloro átomos, y en otra realización son átomos de flúor y, además de estar sustituidos con otro sustituyente, en esta última realización un grupo alquilo que representa R¹⁴ está, por lo tanto, opcionalmente sustituido con sustituyentes flúor como se aplica a grupos alquilo en los compuestos de la fórmula I en general.

Ejemplos de grupos que pueden representar R¹⁴, y a partir de uno o más de los cuales se elige R¹⁴ en una realización de la invención, son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, bencilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-2-metil-butilo, 2-hidroxi-3-metil-butilo, 2-hidroxi-2,3-dimetil-butilo, 2-hidroxi-3,3-dimetil-butilo, 2-etil-2-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butilo, 2-etil-2-hidroxi-3-metil-butilo, 2-etil-2-hidroxi-3,3-dimetil-butilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-etilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-butilo, 2-oxo-propilo, 2-oxo-butilo, 3-metil-2-oxo-butilo, 3,3-dimetil-2-oxo-butilo, 2-ciclopropil-2-oxo-etilo.

En caso de que el grupo alquilo opcionalmente sustituido que representa R¹⁴, incluyendo los ejemplos de grupos indicados anteriormente que pueden representar R¹⁴, contenga un átomo de carbono quiral, el compuesto de la fórmula I puede estar presente con respecto a este átomo de carbono en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, es decir, en la configuración R o en la configuración S, o en forma de una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación, por ejemplo en forma de una mezcla de las dos formas estereoisoméricas en una relación molar de 1:1, como se aplica a todos los átomos de carbono quirales en los compuestos de la fórmula I. En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I tiene en un átomo de carbono quiral en R¹⁴ una configuración estereoquímica pura, la configuración R o la configuración S, o una configuración estereoquímica esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de las dos configuraciones de 99:1 o mayor.

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C₁-C₆) que representa el grupo R¹⁵ es un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₂), en otra realización un grupo metilo, donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R¹⁵ es uno o dos, en otra realización uno. En una realización, el grupo alquilo que representa R¹⁵ está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R¹⁵ se eligen entre la serie que consiste en HO- y alquil (C₁-C₄)-O-.

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C₁-C₆) que representa el grupo R¹⁶ es un grupo alquilo (C₁-C₄), en otra realización un grupo alquilo (C₁-C₃), en otra realización un grupo alquilo (C₂-C₃), en otra realización un grupo etilo, en otra realización un grupo metilo, donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R¹⁶ es uno o dos, en otra realización uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R¹⁴ está sin sustituir, en otra realización está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R¹⁵ se eligen entre la serie que consiste en HO- y alquil (C₁-C₄)-O-, en otra realización son sustituyentes HO-, en otra realización son sustituyentes alquil (C₁-C₄)-O-, y en otra realización son sustituyentes alquil (C₁-C₂)-O-.

En una realización de la invención, el grupo R^{30} se elige entre la serie que consiste en R^{31} , cicloalquilo (C_3-C_7) y $Het^3-C_uH_{2u-}$, en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), $R^{32}-C_uH_{2u-}$ y $Het^3-C_uH_{2u-}$, en otra realización entre la serie que consiste en $R^{32}-C_uH_{2u-}$ y $Het^3-C_uH_{2u-}$, en otra realización R^{30} es $R^{32}-C_uH_{2u-}$, y en otra realización R^{30} es R^{31} . En una realización, u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2, en otra realización entre la serie que consiste en 0 y 1, en otra realización entre la serie que consiste en 1 y 2, en otra realización u es 0, y en otra realización u es 1. En una realización, R^{30} es $R^{32}-C_uH_{2u-}$ y u es 0, es decir, en esta realización R^{30} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el grupo alcanodifilo divalente C_uH_{2u} es un grupo lineal.

En una realización, el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que representa R^{30} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_5-C_6), en otra realización un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Het^3 que está presente en R^{30} es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo saturado de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización un heterociclo saturado de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, y en otra realización comprende un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo y está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, los heteroátomos en el anillo en un grupo Het^3 que está presente en R^{30} se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización entre la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente en R^{30} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización dicho grupo Het^3 que está presente en R^{30} está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente en R^{30} se eligen entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4).

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C_1-C_{10}) que representa R^{31} es un grupo alquilo (C_1-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo, en otra realización un grupo alquilo (C_4-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_5-C_8), donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{31} es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R^{31} está sin sustituir, y en otra realización está sustituido con uno, dos o tres, en otra realización con uno o dos, en otra realización con un sustituyente como se ha indicado. En una realización, los sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{31} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7), alquil (C_1-C_6)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7) y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y cicloalquilo (C_3-C_7), y en otra realización son sustituyentes cicloalquilo (C_3-C_7). En una realización, los átomos de halógeno que están presentes como sustituyentes en un grupo alquilo que representa R^{31} se eligen entre la serie que consiste en flúor y cloro átomos, y en otra realización son átomos de flúor y, además de estar sustituidos con otro sustituyente, en esta última realización un grupo alquilo que representa R^{31} está, por lo tanto, opcionalmente sustituido con sustituyentes flúor como se aplica a grupos alquilo en los compuestos de la fórmula I en general. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{30} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_5-C_6), en otra realización un grupo ciclopropilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, los heteroátomos en el anillo en un heterociclo aromático que representa R^{32} se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno. En una realización, R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros como se ha definido, en otra realización R^{32} es un heterociclo monocíclico de 6 miembros como se ha definido, en otra realización R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización R^{32} es fenilo, y en otra realización R^{32} es piridinilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno

o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} , en particular en un grupo fenilo, se eligen entre la serie la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33} -O-, R^{33} -alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil (C_1-C_4)-NH-S(O)₂-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het¹, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C_1-C_4)-S(O)₂-NH- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33} -O-, R^{33} -alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil (C_1-C_4)-NH-S(O)₂-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)₂-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het¹ y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33} -O-, R^{33} -alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het¹ y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33} -O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m-, Het¹ y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33} -O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33} -O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33} -O-, R^{33} -alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)₂-, H₂N-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het¹ y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33} -O-, R^{33} -alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)₂-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het¹ y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33} -O-, R^{33} -alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)₂-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het¹ y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33} , alquil (C_1-C_6)-O- y R^{33} -O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33} y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6) y R^{33} , en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_6). En una realización, en caso de que los sustituyentes de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , R^{33} -O-, R^{33} -alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, Het¹ y Ar-C(O)-NH- estén presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} , no están presentes más de dos de dichos sustituyentes, en otra realización no más de uno de dichos sustituyentes, sin ningún otro sustituyente o junto con cualquier otro sustituyente.

En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_5), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_4), en otra realización es un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, y en otra realización es un grupo fenilo, estando todos los grupos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en un grupo Ar que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es uno o dos, en otra realización uno, y los sustituyentes opcionales se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización dicho grupo Ar está sin sustituir.

En una realización, un grupo Het¹ que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het¹ y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo, en otra realización un heteroátomo adicional en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Het¹ que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} no comprende ningún heteroátomo adicional en el anillo aparte del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het¹. En una realización, un grupo Het¹ que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo

aromático que representa R^{32} está saturado, en otra realización está insaturado. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización dicho grupo Het^1 está sin sustituir.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo, y en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4).

Ejemplos de grupos R^{32} a partir de uno o más de los cuales se elige R^{32} en una realización de la invención, son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 2-metil-fenilo (o-tolilo), 3-metil-fenilo (m-tolilo), 4-metil-fenilo (p-tolilo), 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2,6-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 2-etil-fenilo, 3-etil-fenilo, 4-etil-fenilo, 3-isopropil-fenilo, 3-terc-butil-fenilo, 4-terc-butil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-propoxi-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 4-terc-butoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-isopropoxi-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2,3-metilendioxi-fenilo, 2,3-difluorometilendioxi-fenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, 3,4-difluorometilendioxi-fenilo, 3-metilsulfanil-fenilo, 3-etilsulfanil-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, 3-metanosulfonil-fenilo, 3-etanosulfonil-fenilo, 3-sulfamoi-fenilo, 2-ciano-fenilo, 3-ciano-fenilo, 4-ciano-fenilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 4-cloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 4,5-dicloro-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-3-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-3-ilo, 4,5-dimetil-tiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2,6-dicloro-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se elige entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, los heteroátomos en el anillo en un heterociclo aromático que representa R^{33} se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno. En una realización, R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros como se ha definido, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, en otra realización R^{33} es un heterociclo monocíclico de 6 miembros como se ha definido, en otra realización es un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, en otra realización R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización R^{33} es fenilo, y en otra realización R^{33} es piridinilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33} es uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)₂- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, H₂N-S(O)₂-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)₂- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O- y NC-, se eligen entre la serie la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_5), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_4), en otra realización es un grupo ciclopropilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{40} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{40} es hidrógeno. En caso de que R^{30} y R^{40} sean diferentes y el átomo de carbono que porta R^{30} y R^{40} sea por lo tanto quiral, en una realización de la invención el compuesto de la fórmula I tiene en este átomo de carbono una configuración estereoquímica pura, la configuración R o la configuración S, o una configuración estereoquímica esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de las dos configuraciones de 99:1 o mayor. En el caso en el que R^{30} es $R^{32}-C_{10}H_{21}-$ y u es 0, es decir, R^{30} es fenilo o un heterociclo aromático como se ha definido, R^{40} es hidrógeno y R^{50} es hidrógeno, en una realización de la invención el compuesto de la fórmula I tiene en el átomo de carbono que porta R^{30} y R^{40} la configuración S pura, o la configuración S esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de configuración S con respecto a configuración R de 99:1 o mayor.

En caso de que R^{30} y R^{40} juntos sean un grupo divalente $(CH_2)_x$, los dos grupos R^{30} y R^{40} junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo de cicloalcano elegido entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, que porta los restos $-C(O)-NH$ y $-C(R^{50})(R^{60})-G$ representados en la fórmula I en el mismo átomo de carbono del anillo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes alquilo (C_1-C_4) que están opcionalmente presentes en el grupo $(CH_2)_x$, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno o dos, y en otra realización no están presentes sustituyentes alquilo en el grupo $(CH_2)_x$. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_4) que está presente como un sustituyente en el grupo $(CH_2)_x$ es un grupo metilo. En una realización, el número entero x se elige entre la serie que consiste en 2, 4 y 5, en otra realización entre 4 y 5, en otra realización x es 2, y en otra realización x es 4. En una realización de la invención, R^{30} y R^{40} juntos no pueden ser $(CH_2)_x$, y en esta realización R^{30} y R^{40} , por lo tanto, sólo tienen sus otros significados definidos.

En una realización de la invención, el grupo R^{50} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) y $HO-$, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y $HO-$, y en otra realización R^{50} es hidrógeno.

En una realización de la invención, el grupo R^{60} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_3), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{60} es hidrógeno. En una realización de la invención, R^{50} y R^{60} son los dos hidrógeno. En caso de que R^{50} y R^{60} sean diferentes y el átomo de carbono que porta R^{50} y R^{60} sea por lo tanto quiral, en una realización de la invención el compuesto de la fórmula I tiene en este átomo de carbono una configuración estereoquímica pura, la configuración R o la configuración S, o una configuración estereoquímica esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de las dos configuraciones de 99: 1 o mayor.

En caso de que R^{50} y R^{60} juntos sean un grupo divalente $(CH_2)_y$, los dos grupos R^{50} y R^{60} junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo de cicloalcano elegido entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, que porta los restos $-C(R^{30})(R^{40})-$ y G representados en la fórmula I en el mismo átomo de carbono del anillo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes alquilo (C_1-C_4) que están opcionalmente presentes en el grupo $(CH_2)_y$, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno o dos, y en otra realización no están presentes sustituyentes alquilo en el grupo $(CH_2)_y$. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_4) que está presente como un sustituyente en el grupo $(CH_2)_y$ es un grupo metilo. En una realización, el número entero y se elige entre la serie que consiste en 2, 4 y 5, en otra realización entre 4 y 5, en otra realización y es 2, y en otra realización y es 4. En una realización de la invención, R^{50} y R^{60} juntos no pueden ser $(CH_2)_x$, y en esta realización R^{50} y R^{60} , por lo tanto, sólo tienen sus otros significados definidos. En una realización de la invención, R^{50} y R^{60} juntos no pueden ser $(CH_2)_y$ si simultáneamente R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$.

En una realización de la invención, el grupo R^{71} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_3), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización R^{71} es hidrógeno, en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_6), en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_4), en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_3), y en otra realización R^{71} es alquilo (C_1-C_2), donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{71} es uno o dos, en otra realización es uno, en otra realización un grupo alquilo que representa R^{71} está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{71} son sustituyentes alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_3)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_4)-C(O)-O-, en otra realización sustituyentes alquil (C_1-C_3)-C(O)-O-.

En una realización de la invención, los grupos R^{72} y R^{73} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En una

realización, uno de los grupos R^{72} y R^{73} es hidrógeno y el otro se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización los dos grupos R^{72} y R^{73} son hidrógeno.

5 En una realización de la invención, un grupo Ar en cualquier caso en los compuestos de la fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se elige entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización Ar se
10 elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, en otra realización Ar se elige entre la serie que consiste en fenilo, tiofenilo y piridinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y tiofenilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, en otra realización un grupo Ar es fenilo, y en otra realización un grupo Ar es piridinilo, donde el fenilo y todos los heterociclos están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización un grupo Ar está sin sustituir. En una
20 realización, en caso de que los sustituyentes de la serie que consiste en $-O-CH_2-O-$ y $-O-CF_2-O-$ estén presentes en un grupo Ar, no están presentes más de dos de dichos sustituyentes, en otra realización no más de uno de dichos sustituyentes, sin ningún otro sustituyente o junto con cualquier otro sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, alquil (C_1-C_6)-S(O) $_m$ - y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O) $_m$ - y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra
25 realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4).

30 Un objeto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, en la que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en la presente memoria como ejemplos de los elementos, en los que todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos son objeto de la presente invención. Además, con respecto a todos esos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y
35 mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son objeto de la presente invención.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que
40 A se elige entre la serie que consiste en $C(R^1)$ y N;
D es $N(R^2)$;
E es N;
 R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);
 R^2 es $Ar-C_sH_{2s-}$, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2;
45 y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

50 Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que
A es $C(R^1)$;
D es $N(R^2)$;
E es N;
 R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);
55 R^2 es $Ar-C_sH_{2s-}$, donde s es 0;
el grupo Ar en el grupo R^2 , sin tener en cuenta el significado de Ar en otras posiciones en los compuestos de la fórmula I, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste
60 en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O) $_m$ - y NC-;
y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

65

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que

R^{10} es $R^{11}-O-$;

R^{11} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{14} ;

R^{14} es alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en $HO-$, $R^{16}-O-$, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1 y Het^3 ;

R^{16} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en $HO-$ y alquil (C_1-C_4)- $O-$;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que

G se elige entre la serie que consiste en $R^{71}-O-C(O)-$ y $R^{72}-N(R^{73})-C(O)-$;

R^{30} es $R^{32}-C_uH_{2u}-$, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , alquil (C_1-C_6)- $O-$, $R^{33}-O-$, R^{33} -alquil (C_1-C_4)- $O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, alquil (C_1-C_6)- $S(O)_m-$, alquil (C_1-C_6)- $NH-$, di(alquil (C_1-C_6)) $N-$, Het^1 y $NC-$;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)- $O-$, alquil (C_1-C_4)- $S(O)_m-$ y $NC-$;

R^{40} es hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno;

R^{60} es hidrógeno;

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que

A se elige entre la serie que consiste en $C(R^1)$ y N;

D es $N(R^2)$;

E se elige entre la serie que consiste en $C(R^3)$ y N;

G se elige entre la serie que consiste en $R^{71}-O-C(O)-$ y $R^{72}-N(R^{73})-C(O)-$;

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), $HO-$ y alquil (C_1-C_6)- $O-$;

R^2 se elige entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)- $C_sH_{2s}-$ y $Ar-C_sH_{2s}-$, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^3 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)- $O-$;

R^{10} se elige entre la serie que consiste en $R^{11}-O-$, $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O-$ y $Het^2-C(O)-O-$;

R^{11} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{14} , cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3 ;

R^{12} y R^{13} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{15} y Ar;

R^{14} es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, $HO-$, $R^{16}-O-$, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1 , Het^3 , $NC-$, $H_2N-C(O)-$, alquil (C_1-C_4)- $NH-C(O)-$, di(alquil (C_1-C_4)) $N-C(O)-$ y $Het^1-C(O)-$;

R^{15} es alquilo (C_1-C_6);

R^{16} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en $HO-$ y alquil (C_1-C_4)- $O-$;

R^{30} se elige entre la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), $R^{32}-C_uH_{2u}-$ y $Het^3-C_uH_{2u}-$, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33} , $HO-$, alquil (C_1-C_6)- $O-$, $R^{33}-O-$, R^{33} -alquil (C_1-C_4)- $O-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CF_2-O-$, alquil (C_1-C_6)- $S(O)_m-$, di(alquil (C_1-C_4)) $N-S(O)_2-$, H_2N- , di(alquil (C_1-C_6)) $N-$, Het^1 , alquil (C_1-C_4)- $C(O)-NH-$, $Ar-C(O)-NH-$ y $NC-$;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), $HO-$, alquil (C_1-C_6)- $O-$, alquil (C_1-C_6)- $S(O)_m-$, $H_2N-S(O)_2-$, di(alquil (C_1-C_4)) $N-S(O)_2-$ y $NC-$;

R^{40} es hidrógeno;

R^{50} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y $HO-$;

R^{60} es hidrógeno;

R^{71} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-;

R^{72} y R^{73} se seleccionan, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

5 Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-,

10 -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m- y NC-;

Het¹, independientemente de cualquier otro grupo Het¹, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het¹ y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes

15 elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

Het² es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het² y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

20 Het³, independientemente de cualquier otro grupo Het³, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en

25 flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero seleccionado entre la serie que consiste en 0, 1 y 2;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

30 donde todos los grupos alquilo, C₈H_{2s}, C_uH_{2u}, (CH₂)_x y (CH₂)_y, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Como otro de dichos ejemplos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I en la que

35 A es C(R¹);

D es N(R²);

E es N;

G se elige de la serie que consiste en R⁷¹-O-C(O)- y R⁷²-N(R⁷³)-C(O)-;

R¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);

40 R² es Ar-C₈H_{2s}-, donde s es 0;

R¹⁰ es R¹¹-O-;

R¹¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y R¹⁴;

R¹⁴ es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het¹, di(alquil (C_1-C_4))N- y Het¹-C(O)-;

45 R¹⁶ es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

R³⁰ es R³²-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

50 R³² se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R³³, alquil (C_1-C_6)-O-, R³³-O-, R³³-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)_m-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het¹ y NC-;

55 R³³ se elige entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-S(O)_m- y NC-;

R⁴⁰ es hidrógeno;

R⁵⁰ es hidrógeno;

R⁶⁰ es hidrógeno;

60 R⁷¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegido entre la serie que consiste en alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-;

R⁷² y R⁷³ se seleccionan, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2);

65 Ar se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno,

alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

Het¹, independientemente de cualquier otro grupo Het¹, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het¹ y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄), HO- y oxo;

m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero seleccionado entre la serie que consiste en 0, 1 y 2;

donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

donde todos los grupos alquilo, C₈H₂₈ y C₁₀H₂₀, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

Un objeto de la invención también es un compuesto de la fórmula I que se elige entre cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en la presente memoria, o es uno cualquiera de los compuestos específicos de la fórmula I que se describen en la presente memoria, sin tener en cuenta si se describen como el compuesto libre y/o como una sal específica, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde el compuesto de la fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación. Por ejemplo, un objeto de la invención es un compuesto de la fórmula I que se elige entre

ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,
 ácido 3-(3-terc-butoxi-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
 ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,
 ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico,
 ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,
 ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico,
 ácido 3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico,
 ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propiónico,
 ácido (S)-3-[[5-hidroxi-1-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
 ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico,
 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,
 ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido 3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico,
 ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico,
 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
 ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-[[5-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
 ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-(2,5-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
 ácido (S)-3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,

- [illegible]

[illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

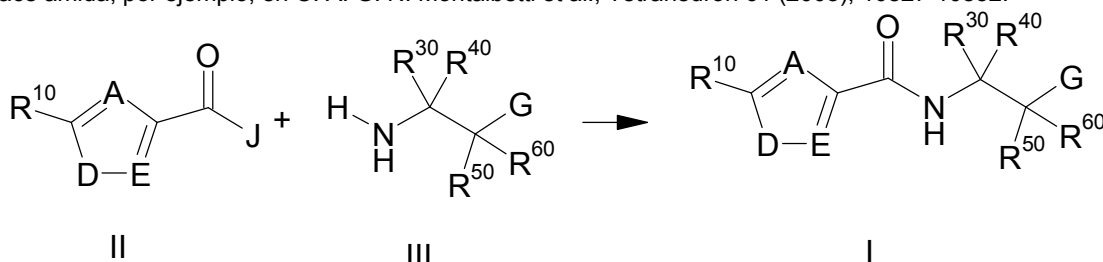
- propiónico,
ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico,
ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
5 ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-
propiónico,
10 ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico,
ácido (1-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclopentil)-acético,
ácido (1-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclopentil)-acético,
ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico,
ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-fenil-propiónico,
ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
15 propiónico,
ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico,
ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-fenil-propiónico,
ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
butírico,
20 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
butírico,
ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
25 ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-butírico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico,
ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
30 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-
propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico,
ácido (1-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclopentil)-acético,
35 ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
40 propiónico,
ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-
propiónico,
45 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-
propiónico,
ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico,
50 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico,
ácido (1-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclopentil)-acético,
ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-
amino]-propiónico,
55 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-
propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico,
60 ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
propiónico,
65 ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-

- propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico,
5 ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
10 butírico,
ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
15 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico,
ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
20 propiónico,
ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico,
25 ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico,
30 ácido (1-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclopentil)-acético,
ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
35 ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico,
40 ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,
ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-
45 butírico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,
ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-fenil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico,
50 {(S)-2-[[piridin-2-ilmetil]-carbamoil]-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico;
compuesto con ácido trifluoro-acético,
[(S)-2-(ciclopropilmetil-carbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
{(S)-2-[[furan-2-ilmetil]-carbamoil]-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico;
55 [(S)-2-(1-etil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(ciclohexilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-3-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-1-o-tolil-2-((R)-1,2,2-trimetil-propilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
60 [(S)-3-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-((S)-sec-butilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-3-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
65

- 5 [(S)-2-(carbamoilmetil-metil-carbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-((R)-1-ciclopropil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-((S)-1-ciclopropil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-ciclobutilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
10 {(S)-2-[(piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoro-acético,
((S)-2-ciclopentilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
15 [(S)-1-o-tolil-2-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(2-ciclopropil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
{(S)-2-[(pirimidin-5-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-butilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
{(S)-2-[(furan-3-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
20 {(S)-2-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoro-acético,
[(S)-2-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-((R)-sec-butilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-isobutilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
25 [(S)-1-o-tolil-2-((S)-1,2,2-trimetil-propilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(1-metoximetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-terc-butilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(5-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
30 [(S)-2-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(3-hidroxi-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(cianometil-carbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
35 [(S)-2-((R)-1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
{(S)-2-[(1H-tetrazol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-isopropilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
40 [(S)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(2-oxo-pirrolidin-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(5-metil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
45 ((S)-2-ciclopropilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
{(S)-2-[(isoxazol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(2-metoxi-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-((S)-1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
50 [(S)-2-((S)-2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-il)metil]-carbamoil)-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico y
[(S)-2-((R)-1,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
55 o que es uno cualquiera de estos compuestos, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde el compuesto de la fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, a menos que se especifique una forma estereoisomérica específica con respecto a cualquier átomo de carbono en el compuesto respectivo.

Otro objeto de la presente invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I señalados a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos. Por ejemplo, la preparación de los compuestos de la fórmula I se puede realizar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III con formación de un enlace amida. Se describen varios otros métodos sintéticos para la formación

del enlace amida, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 61 (2005), 10827-10852.



Los grupos A, D, E, G, R^{10} , R^{30} , R^{40} , R^{50} y R^{60} en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo J en los compuestos de la fórmula II puede ser HO- (hidroxi), es decir, el compuesto de la fórmula II puede, por lo tanto, ser un ácido carboxílico, u otro grupo que puede reemplazarse por el grupo NH en el compuesto de la fórmula III en una reacción de sustitución, por ejemplo un grupo arilo tal como un grupo fenoxi o alquilo opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquil (C_1 - C_4)-O-, por ejemplo un grupo alquil (C_1 - C_3)-O- como metoxi o etoxi, o halógeno, por ejemplo cloro o bromo, y el compuesto de la fórmula II puede, por lo tanto, ser un éster reactivo como un éster arílico o éster alquílico, por ejemplo un éster metílico o éster etílico, o un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro del ácido o un bromuro de ácido, del ácido carboxílico respectivo. También pueden emplearse los compuestos de las fórmulas II y III, y obtenerse los compuestos de la fórmula I, en forma de una sal, por ejemplo una sal de adición de ácidos tal como un hidroháluro, por ejemplo un hidrocloreto, del compuesto de la fórmula III y/o una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio, de un compuesto de la fórmula II en la que J es HO-. Asimismo, en todas las demás reacciones de la preparación de los compuestos de la fórmula I, incluyendo la preparación de los compuestos de partida, pueden también emplearse los compuestos y/o los productos obtenidos en la forma de una sal.

En caso de que se emplee un compuesto de la fórmula II en la que J es HO-, el grupo ácido carboxílico HO-C(O)- en general se activa in situ mediante un reactivo de acoplamiento amida habitual o se convierte a un derivado de ácido carboxílico reactivo que puede prepararse in situ o aislarse. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula II en la que J es HO- puede transformarse en un haluro de ácido, tal como el compuesto de la fórmula II en la que J es cloro o bromo, por tratamiento con cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o cloruro de oxalilo o tratarse con un cloroformiato de alquilo como cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo para dar un anhídrido mixto. En un método favorable para la conversión en el cloruro de ácido, el ácido se trata con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de una amida tal como N,N-dimetilformamida en un disolvente inerte tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado o un éter, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, por ejemplo a la temperatura ambiente. Los reactivos de acoplamiento de amida habituales que se pueden emplear son anhídrido propanofosónico, N,N'-carbonildiazoles como N,N'-carbonildiimidazol (CDI), carbodiimidas como 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), carbodiimidas junto con aditivos como 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), reactivos de acoplamiento a base de uronio como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) y reactivos de acoplamiento a base de fosfonio como hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP).

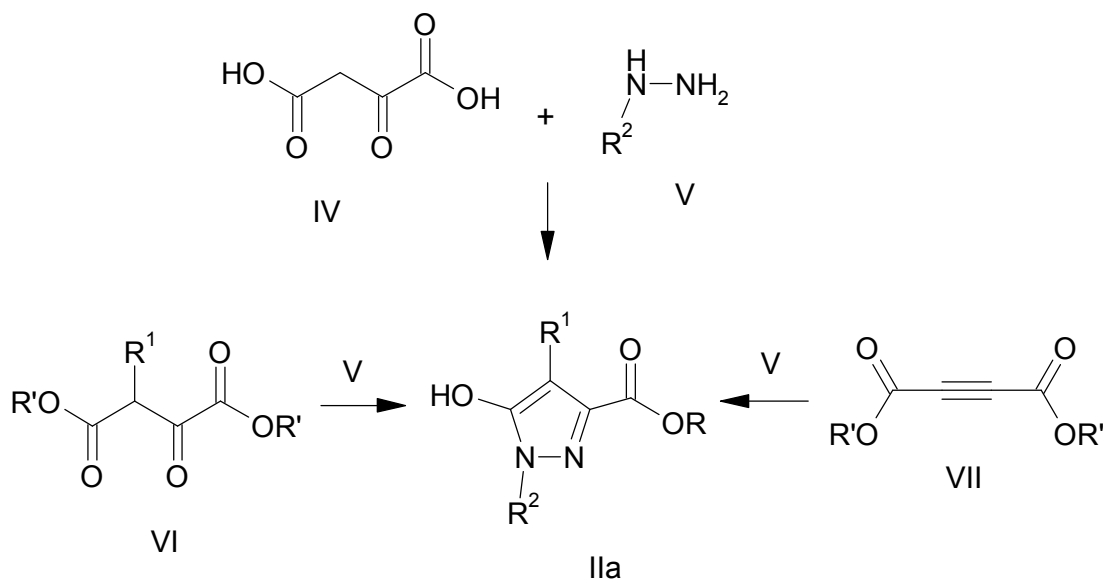
Las condiciones de reacción para la preparación de los compuestos de la fórmula I de los compuestos de las fórmulas II y III dependen de condiciones particulares del caso específico, por ejemplo el significado del grupo J o el reactivo de acoplamiento empleado, y son familiares para el experto en la materia en vista del conocimiento general de la técnica. Por ejemplo, en caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es alquil-O-, tal como metoxi o etoxi, se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III, en general la reacción se realizará en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o dimetoxietano (DME), o una mezcla de disolventes, a temperaturas elevadas, por ejemplo a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 140°C, en particular a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 120°C, por ejemplo a aproximadamente la temperatura de ebullición del disolvente. En caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es halógeno, tal como cloro o bromo, se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III, en general, la reacción se realizará a su vez en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado o éter tal como los mencionados anteriormente, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, o agua, o una mezcla de disolventes que incluye una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible o no miscible con agua, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 100°C, en particular a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 80°C, por ejemplo aproximadamente a la temperatura ambiente. Favorablemente, la reacción de un compuesto de la fórmula II en la

que J es halógeno con un compuesto de la fórmula III se realiza en presencia de una base tal como una amina terciaria, tal como trietilamina, N-etil-diisopropilamina (EDIA), N-metilmorfolina, N-etilmorfolina o piridina, o una base inorgánica tal como un hidróxido de metal alcalino, carbonato o hidrogenocarbonato, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico.

En caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es HO- se haga reaccionar con un compuesto de la fórmula III y el grupo ácido carboxílico se active mediante un reactivo de acoplamiento de amida tal como, por ejemplo, una carbodiimida o TOTU, la reacción en general se realizará en condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter como THF, dioxano o DME, una amida tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), a temperaturas comprendidas entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 40°C, en particular a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 30°C, por ejemplo a la temperatura ambiente, en presencia de una base tal como una amina terciaria, tal como trietilamina, EDIA, N-metilmorfolina o N-etilmorfolina. En caso de que el compuesto de la fórmula III se emplee en la forma de una sal de adición de ácidos en la reacción con el compuesto de la fórmula II, usualmente se añade una cantidad suficiente de una base para liberar el compuesto libre de la fórmula III.

Como se ha indicado anteriormente, durante la formación del enlace amida entre los compuestos de las fórmulas II y III, pueden estar presentes grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas II y III en forma protegida o en la forma de un grupo precursor. Dependiendo de las características particulares del caso específico, puede ser necesario o aconsejable, a fin de evitar un curso indeseado de la reacción o reacciones colaterales, bloquear transitoriamente cualquier grupo funcional por grupos protectores y eliminarlos posteriormente, o dejar que los grupos funcionales estén presentes en la forma de un grupo protector que posteriormente se transforma en el grupo final deseado. Esto se aplica de forma correspondiente a todas las reacciones en el transcurso de la síntesis de los compuestos de la fórmula I incluyendo la síntesis de intermedios, compuestos de partida y componentes básicos. Las estrategias sintéticas respectivas se utilizan comúnmente en la técnica. Los detalles de grupos protectores y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en P.G.M. Wuts y T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª ed. (2007), John Wiley & Sons. Algunos ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo que pueden estar presentes en la forma de éteres bencilo de grupos hidroxilo y ésteres bencilo de grupos ácido carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo que pueden estar presentes en la forma de ésteres terc-butilílicos de grupos ácido carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo que se pueden utilizar para proteger grupos hidroxilo y grupos amino en la forma de ésteres y amidas y que pueden escindirse por hidrólisis ácida o básica, y grupos protectores alquiloxicarbonilo que pueden estar presentes en la forma de derivados terc-butoxicarbonilo de grupos amino que pueden escindirse por tratamiento con ácido trifluoroacético. Las reacciones indeseadas de grupos ácido carboxílico, por ejemplo el grupo ácido carboxílico presente en el compuesto de la fórmula III en el caso en el que G es un grupo ácido carboxílico en el compuesto deseado de la fórmula I, también pueden evitarse empleándolos en la reacción con los compuestos de la fórmula II en forma de otros ésteres, por ejemplo en forma de ésteres de alquilo tales como el éster metílico o etílico que pueden escindirse por hidrólisis, por ejemplo por medio de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio. Como ejemplos de un grupo precursor, pueden mencionarse el grupo ciano (NC-, N≡C-) que puede convertirse en un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo carboxamida en condiciones hidrolíticas o en un grupo aminometilo por reducción, y el grupo nitro que puede convertirse en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica o por reducción, por ejemplo, con ditionita sódica. Un ejemplo adicional de un grupo precursor es un grupo oxo, que puede estar presente inicialmente en el transcurso de la síntesis de compuestos de la fórmula I que contienen un grupo hidroxilo, y que puede reducirse, por ejemplo, con un hidruro complejo tal como borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto de Grignard. Si cualquiera de los grupos protectores o grupos precursores está presente en los compuestos de las fórmulas II y III y el producto directo de la reacción todavía no es el compuesto final deseado, la retirada del grupo protector o la conversión en el compuesto deseado también pueden realizarse, en general, in situ.

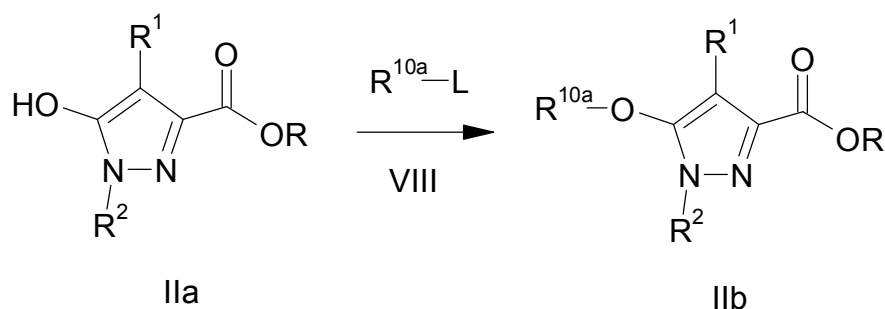
Los compuestos de partida para la síntesis de los compuestos de la fórmula I pueden prepararse generalmente de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía o de forma análoga a dichos procedimientos, o están disponibles en el mercado. Como un ejemplo de la síntesis de compuestos de la fórmula II, los procedimientos sintéticos para la síntesis de compuestos de la fórmula II en la que A es C(R¹), D es N(R²) y E es N, es decir, de ácidos pirazol-3-carboxílicos sustituidos con 5-oxígeno y derivados de ácidos, se resumen en lo siguiente. En uno de estos procedimientos, el ácido oxalacético de la fórmula IV se hace reaccionar con una hidrazina sustituida de la fórmula V en un disolvente tal como agua en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido acético, para dar un ácido 5-hidroxipirazol-3-carboxílico de la fórmula IIa en la que R y R¹ son hidrógeno y que después puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula III.



De una manera similar, puede hacerse reaccionar oxalacetato de dietilo, es decir, el compuesto de la fórmula VI en la que R^1 es hidrógeno y R' es etilo, con una hidrazina sustituida para dar un compuesto de la fórmula IIa en la que R^1 es hidrógeno y R es etilo, y pueden hacerse reaccionar acetatos de oxalilo sustituidos, por ejemplo compuestos de la fórmula VI en la que R^1 es un grupo alquilo tal como metilo o etilo y R' es etilo, con una hidrazina sustituida, por ejemplo calentando los componentes y/o tratándolos con una base tal como un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, para dar un compuesto de la fórmula IIa en la que R^1 es hidrógeno o tiene otro significado distinto de hidrógeno, respectivamente, y R es un grupo alquilo, como se describe, por ejemplo, en S. Sugiura et al., J. Med. Chem. 20 (1997), 80-85; P. E. Gagnon et al., Can. J. Chem. 30 (1952), 904-914; o en el documento JP 2000/169453. Los compuestos de la fórmula IIa, en la que R^1 es hidrógeno y R es un grupo alquilo tal como metilo, también pueden prepararse por reacción de un acetilendicarboxilato de la fórmula VII, por ejemplo acetilendicarboxilato de dimetilo, con un derivado de hidrazina en un disolvente tal como un alcohol tal como metanol en presencia de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina o EDIA (véase E. Buchner, Chem. Ber. 22 (1889), 2929-2932). Los grupos R^1 y R^2 en los compuestos de las fórmulas IIa, V y VI se definen como en los compuestos de la fórmula I y pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. Dependiendo del caso individual, en estos procedimientos R^1 es en particular hidrógeno o un grupo tal como alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), por ejemplo metilo o etilo, y R^2 es en particular un grupo aromático tal como un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático. El grupo R' en los compuestos de las fórmulas VI y VII es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), por ejemplo metilo o etilo. Como se ha indicado, el grupo R en los compuestos de la fórmula IIa puede ser hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), por ejemplo metilo o etilo. Los compuestos de la fórmula IIa, así como otros compuestos adecuados que están presentes en la síntesis de los compuestos de la fórmula I y los propios compuestos de la fórmula I, también pueden estar presentes en otras formas tautoméricas, en particular la forma en la que el grupo hidroxilo en la posición 5 está presente en forma de un grupo oxo y el átomo de nitrógeno del anillo en la posición 2 porta un átomo de hidrógeno.

Si se desea para el uso pretendido del compuesto de la fórmula IIa en la síntesis del compuesto de la fórmula I, un compuesto de la fórmula IIa en la que R es hidrógeno, es decir, un ácido carboxílico, puede convertirse fácilmente en un compuesto de la fórmula IIa en la que R es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), o en otro éster de ácido carboxílico, así como un compuesto de la fórmula IIa que es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) puede convertirse en un compuesto de la fórmula IIa en la que R es hidrógeno. Estas conversiones pueden realizarse en condiciones convencionales que son bien conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, una esterificación de un ácido carboxílico para dar un éster tal como un éster metílico o etílico puede realizarse por tratamiento del ácido carboxílico en el alcohol respectivo como disolvente con un ácido tal como cloruro de hidrógeno o con cloruro de tionilo, y una saponificación de un éster de ácido carboxílico tal como un éster metílico o etílico para dar el ácido carboxílico puede realizarse por tratamiento del éster en un disolvente tal como un alcohol tal como metanol o etanol, un éter tal como THF o dioxano, o una cetona tal como metil isobutil cetona, o una mezcla de los mismos en presencia de agua con una base tal como un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio. Esto se aplica también para grupos ácido carboxílico y grupos éster de ácido carboxílico en otros compuestos que están presentes en la síntesis de los compuestos de la fórmula I.

Los compuestos de la fórmula IIa pueden convertirse fácilmente en compuestos de la fórmula IIb, que están sustituidos en el grupo hidroxilo de la posición 5 y que igualmente pueden hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula III, por reacción con un reactivo electrófilo de la fórmula VIII.



Los grupos R^1 , R^2 y R en los compuestos de la fórmula IIb se definen como en los compuestos de la fórmula IIb. El grupo R^{10a} en los compuestos de las fórmulas IIb y VIII se elige entre la serie que consiste en R^{11} , $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ y $Het^2-C(O)-$ donde R^{11} , R^{12} , R^{13} y Het^2 se definen como en los compuestos de la fórmula I, con la excepción de que R^{11} no es hidrógeno, y pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final, es decir el grupo $R^{10a}-O-$ se define sustancialmente como el grupo R^{10} en los compuestos de la fórmula I, con la excepción de que no es un grupo hidroxilo. El grupo L en los compuestos de la fórmula VIII es un grupo saliente nucleófilamente sustituible que puede reemplazarse por el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo en el compuesto de la fórmula IIa en el tipo de reacción respectiva, por ejemplo halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi tal como metanosulfonyloxi, trifluorometanosulfonyloxi, toluenosulfonyloxi, metoxisulfonyloxi o etoxisulfonyloxi, o L también puede ser un grupo hidroxilo y en último caso los compuestos de las fórmulas IIa y VIII hacerse reaccionar, por ejemplo, en las condiciones de la reacción de Mitsunobu.

En el caso en el que el grupo R^{10a} es $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ o $Het^2-C(O)-$, el grupo L en los compuestos respectivos de la fórmula VIII ventajosamente es cloro y el compuesto de la fórmula VIII, por lo tanto, es un cloruro de carbamilo acíclico o cíclico. La reacción de dicho un compuesto de la fórmula VIII con un compuesto de la fórmula IIa se realiza generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como tolueno, diclorometano o dicloroetano, un éter tal como THF o dioxano, en presencia de una base tal como una amina tal como trietilamina o EDIA, o una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino básica, por ejemplo un carbonato tal como carbonato sódico o carbonato de cesio, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C , en particular de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C .

En el caso en el que el grupo R^{10a} en el compuesto de la fórmula VIII es R^{11} , el grupo R^{11} es un grupo tal como alquilo, por ejemplo, el grupo L es halógeno o un grupo sulfonyloxi y el compuesto de la fórmula VIII, por lo tanto, es un haluro de alquilo, un sulfonato de alquilo o un sulfato de dialquilo, o un compuesto respectivo de otro tipo, la reacción de los compuestos de las fórmulas IIa y VIII es una O-alkilación y constituye una reacción de sustitución nucleófila. Las condiciones adecuadas para dicha reacción son bien conocidas por un experto en la materia y se han descrito de forma extensa en la bibliografía, por ejemplo, en S. Sugiura et al., J. Med. Chem. 80 (1977), 80-85; W.-M. Liu et al., J. Heterocycl. Chem. 44 (2007), 967-971; o en el documento US 5258397. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo o dicloroetano, un éter tal como THF, dioxano, éter dibutílico, éter diisopropílico o DME, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol, una cetona tal como acetona, butan-2-ona o metil isobutil cetona, un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo, un nitrilo tal como acetonitrilo, una amida tal como DMF o NMP, o una mezcla de disolventes, incluyendo mezclas bifásicas con soluciones acuosas, a temperaturas de aproximadamente -20°C a aproximadamente 100°C , por ejemplo a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C , dependiendo de las particularidades del caso específico. La reacción también puede realizarse en presencia de un líquido iónico. En general, es favorable para mejorar la nucleofilia del compuesto de la fórmula IIa y/o para unir un ácido que se libera durante la reacción, añadir una base, por ejemplo una amina terciaria, tal como trietilamina, EDIA o N-metilmorfolina, o una base inorgánica tal como un hidruro, hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio o hidrogenocarbonato sódico, o un alcóxido o amida tal como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, amida sódica o diisopropilamida de litio, donde un compuesto de la fórmula IIa también puede tratarse con una base por separado antes de la reacción con el compuesto de la fórmula VIII. Mediante la elección de las condiciones de reacción, tales como el disolvente y la base, así como la elección del grupo L en el compuesto de la fórmula VIII, donde el compuesto puede ser, en caso de que R^{10a} sea metilo, un haluro tal como yodometano o bromometano, un sulfonato tal como tosilato de metilo, o un sulfato tal como sulfato de dimetilo, por ejemplo, también es posible controlar la regioselectividad de la reacción con el compuesto de la fórmula IIa cuya reacción puede producirse, además de en el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo de la posición 5, en el átomo de nitrógeno del anillo de la posición 2, como se sabe por un experto en la materia. Si un compuesto de la fórmula IIa en la que R es hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VIII en la que R^{10a} es R^{11} , aparte de en el grupo hidroxilo de la posición 5, también puede producirse una reacción con el compuesto de la fórmula VIII en el grupo ácido carboxílico, y este último puede

convertirse en un éster. Para la etapa de reacción posterior, dicho grupo éster puede convertirse en el ácido carboxílico, como se ha indicado anteriormente.

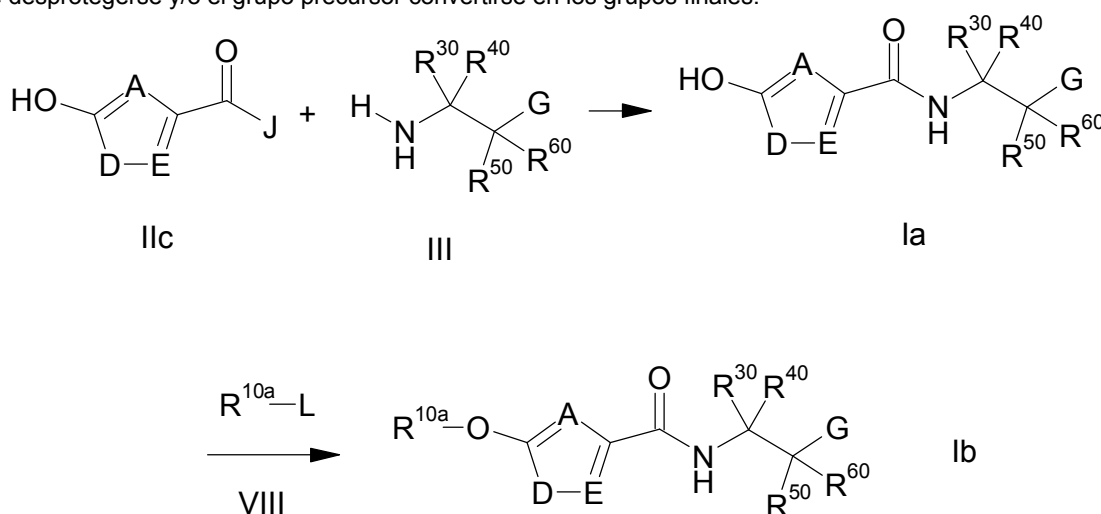
En el caso en el que el grupo R^{10a} en el compuesto de la fórmula VIII sea R^{11} , el grupo R^{11} es un grupo tal como alquilo, por ejemplo, el grupo L es hidroxilo y el compuesto de la fórmula VIII, por lo tanto, es un alcohol, o un compuesto respectivo de otro tipo, la reacción de los compuestos de las fórmulas IIa y VIII puede realizarse en las condiciones de la reacción de Mitsunobu, como se ha mencionado anteriormente. La reacción de Mitsunobu se realiza generalmente en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo o hidrocarburo clorado tal como tolueno o diclorometano, o un éter tal como THF o dioxano, en presencia de un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de di(4-clorobencilo), y una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina, a temperaturas de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, por ejemplo aproximadamente a temperatura ambiente (véase O. Mitsunobu, *Synthesis* (1981), 1-28).

Los compuestos de la fórmula II para uso en la síntesis de compuestos de la fórmula I en la que los grupos A, D y E tienen otros significados distintos en los compuestos de las fórmulas IIa y IIb que se han analizado de forma ejemplar anteriormente, pueden prepararse igualmente de acuerdo con procedimientos, o de forma análoga a procedimientos, que se describen en la bibliografía y generalmente son conocidos por un experto en la materia, siendo la estrategia sintética en un caso específico dependiente del tipo del heterociclo. Por ejemplo, un procedimiento para la síntesis de compuestos de la fórmula II en la que A es N, D es $N(R^2)$ y E es N, es decir, de derivados de ácido [1,2,4]triazol-3-carboxílico sustituidos con 5-oxígeno, que comprende la alcoholisis de derivados de 2-imino-1,3,4-oxadiazol, se describe en DD 226883. Los derivados de oxadiazol pueden obtenerse a partir de acilhidrazinas por reacción con un cianato como se describe en M. Neitzel et al., *Arch. Pharm.* 313 (1980), 867-878. Un procedimiento para la síntesis de compuestos de la fórmula II en la que A es N, D es $N(R^2)$ y E es $C(R^3)$, es decir, de derivados de ácido imidazol-4-carboxílico sustituidos con 2-oxígeno, que comprende la reacción de un alfa-diazo-beta-cetoéster con una urea sustituida en presencia de un catalizador de rodio, se describe en S.-H. Lee et al., *Org. Lett.* 5 (2003), 511-514 y en el documento WO 2008/139941. El grupo hidroxilo de la posición 2 del derivado de imidazol obtenido puede alquilarse después, por ejemplo, con tetrafluoroborato de trietiloxonio. Un procedimiento para la síntesis de compuestos de la fórmula II en la que A es $C(R^1)$, D es $N(R^2)$ y E es $C(R^3)$, es decir, de derivados de ácido pirrol-3-carboxílico sustituidos con 5-oxígeno, que comprende la reacción de un compuesto de alfa-dicarbonyl con un éster del ácido beta-amino-acrílico N-sustituido, se describe en E. Caballero et al., *Tetrahedron* 50 (1994), 7849-7865. Un procedimiento para la síntesis de compuestos de la fórmula II en la que A es N, D es O y E es $C(R^3)$, es decir, de derivados de ácido [1,3]oxazol-4-carboxílico sustituidos con 2-oxígeno, que comprende el intercambio del átomo de cloro del 2-cloro-oxazol-3-carboxilato de etilo con un sustituyente oxígeno, se describe en G. L. Young et al., *Tetrahedron Lett.* 45 (2004), 3797-3801; y en el documento WO 2007/000582. El 2-cloro-oxazol-3-carboxilato puede obtenerse por condensación de bromopiruvato de etilo y urea, diazotización del derivado de 2-amino-oxazol obtenido y tratamiento con cloruro de cobre como se describe en K. J. Hodgetts et al., *Org. Lett.* 4 (2002), 2905-2907. Un procedimiento similar para la síntesis de compuestos de la fórmula II en la que A es N, D es S y E es $C(R^3)$, es decir, de derivados de ácido [1,3]tiazol-4-carboxílico sustituidos con 2-oxígeno, que comprende el intercambio del átomo de bromo de los 2-bromo-tiazol-3-carboxilatos de etilo, que pueden obtenerse a partir de halo-piruvatos por condensación con tiourea y diazotización del derivado de 2-amino-tiazol obtenido y tratamiento con un bromuro de cobre, también se describe en T. R. Kelly et al., *J. Org. Chem.* 61 (1996), 4623-4633, con un sustituyente oxígeno, se describe en los documentos WO 94/27983; WO 02/14311 y WO 2009/104155. Análogamente, pueden prepararse compuestos adicionales de la fórmula II.

Los β -aminoácidos y derivados de la fórmula III están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse por métodos convencionales bien conocidos, o de forma análoga a dichos métodos, a partir de compuestos de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, para la preparación de β -aminoácidos y sus ésteres de alquilo de la fórmula III en la que R^{50} y R^{60} son hidrógeno, pueden hacerse reaccionar compuestos de carbonilo de la fórmula $R^{30}-C(O)-R^{40}$, en particular aldehídos de la fórmula $R^{32}-C(O)-H$, con mono-etil éster del ácido malónico y amoniaco en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico en un disolvente tal como un alcohol tal como etanol, como se describe en V. M. Rodionov et al., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* (1952), 696-702 (*Chem. Abstr.* 47 (1953), resumen N° 61888), o puede añadirse amoniaco al doble enlace en el producto de condensación del compuesto de carbonilo con ácido malónico o malonato de dietilo y, en el caso del producto de condensación con malonato de dietilo, el producto de reacción puede tratarse con un ácido tal como ácido clorhídrico, como se describe en V. Scudi, *J. Am. Chem. Soc.* 57 (1935), 1279; o M. K. Tse et al., *Chem. Eur. J.* 12 (2006), 1855-1874, y en el producto obtenido un grupo éster puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico, o un grupo ácido carboxílico puede esterificarse, respectivamente, según se desee y como se ha indicado anteriormente. Los compuestos enantioméricamente puros, tales como los compuestos de la fórmula III, por ejemplo, pueden obtenerse a partir de los compuestos racémicos por cristalización de una sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico, por degradación enzimática o microbiana estereoselectiva, por ejemplo como se describe en el artículo mencionado por M. K. Tse et al., o en J. Mano et al., *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 70 (2006), 1941-1946. En otra estrategia para la síntesis de estos compuestos, en particular compuestos en los que R^{40} , R^{50} y R^{60} son hidrógeno y R^{30} es R^{32} , el ácido acrílico 3-sustituido respectivo, que puede obtenerse a partir del aldehído correspondiente, se convierte en el cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de oxalilo, y el cloruro de ácido puede convertirse con un

alcohol en un éster, por ejemplo en el éster terc-butílico usando terc-butanol, y después el grupo amino se introduce por reacción con la sal de litio de una amina ópticamente activa, por ejemplo la sal de litio de (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletíl)amina, y en el 3-(N-bencil-N-(1-feniletíl)amino)propionato de terc-butilo 3-sustituido obtenido, el grupo bencilo y el grupo feniletilo se retiran por escisión por medio de hidrogenación catalítica (véase S. G. Davies et al., Tetrahedron: Asymmetry 2 (1991), 183-186; S. G. Davies et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1994), 1129-1139).

La introducción de los restos estructurales de los compuestos de la fórmula en el transcurso de la síntesis también puede realizarse en otro orden distinto al indicado anteriormente. Por ejemplo, en el caso de compuestos de la fórmula I en la que R^{10} es otro grupo distinto de hidroxilo, en lugar de preparar un compuesto de la fórmula II que contiene el grupo R^{10} y hacerlo reaccionar con un compuesto de la fórmula III, también puede hacerse reaccionar un compuesto de la fórmula IIc, que comprende específicamente un grupo hidroxilo en lugar del grupo R^{10} , con un compuesto de la fórmula III, y el compuesto obtenido de la fórmula Ia puede modificarse después en el grupo hidroxilo por reacción con un compuesto de la fórmula VIII para dar un compuesto de la fórmula Ib en la que R^{10} es distinto de hidroxilo, es decir, un compuesto de la fórmula Ib. Al final, como en los compuestos de la fórmula I cuando se preparan como se ha indicado anteriormente, cualquier grupo protector en los compuestos de la fórmula Ib aún puede desprotegerse y/o el grupo precursor convertirse en los grupos finales.



Los grupos A, D, E, G, R^{30} , R^{40} , R^{50} y R^{60} en los compuestos de las fórmulas Ia, Ib y IIc se definen como en los compuestos de la fórmula I y pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo J en los compuestos de la fórmula IIc se define como en los compuestos de la fórmula II. El grupo R^{10a} en los compuestos de la fórmula Ib se define como en los compuestos de las fórmulas IIb y VIII. Las explicaciones dadas anteriormente sobre la reacción de los compuestos de las fórmulas II y III y la reacción de los compuestos de las fórmulas Ia y VIII se aplican de forma correspondiente a la reacción de los compuestos de las fórmulas IIc y III y la reacción de los compuestos Ia y VIII, respectivamente.

Para obtener otros compuestos de la fórmula I, pueden realizarse diversas transformaciones de grupos funcionales en condiciones convencionales en compuestos de la fórmula I o intermedios o compuestos de partida de la síntesis de los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxilo, incluyendo un grupo hidroxilo que representa R^{10} en un compuesto de la fórmula I, puede esterificarse, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo por alquilación con un compuesto de halógeno, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una amida tal como DMF o NMP o una cetona tal como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo en las condiciones de la reacción de Mitsunobu referidas anteriormente. Un grupo hidroxilo puede esterificarse para dar un éster del ácido carboxílico o un éster del ácido sulfónico, o convertirse en un haluro por tratamiento con un agente de halogenación. Los átomos de halógeno también pueden introducirse por medio de agentes de halogenación adecuados que reemplazan un átomo de hidrógeno en el compuesto de partida, por ejemplo por medio de bromo elemental, cloruro de sulfurilo o bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, que introduce un sustituyente bromo, cloro y flúor, respectivamente, por ejemplo en la posición 4 de un compuesto de la fórmula IIb. Un átomo de halógeno puede reemplazarse generalmente por una diversidad de grupos en reacciones de sustitución que también pueden ser reacciones catalizadas con metales de transición. Un grupo nitro se puede reducir a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Un grupo amino puede modificarse en condiciones convencionales para alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto carbonilo, o para acilación o sulfonilación, por ejemplo por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico, por ejemplo un cloruro del ácido o anhídrido o un cloruro del ácido sulfónico. Un grupo éster carboxílico se puede hidrolizar en condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido puede activarse o convertirse en un derivado reactivo como se ha indicado

anteriormente y hacerse reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria se puede deshidratar para dar un nitrilo. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico puede oxidarse con un peróxido tal como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido S(O) o un resto sulfona S(O)₂. Un grupo ácido carboxílico, grupo éster del ácido carboxílico y un grupo cetona pueden reducirse para dar un alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico o un compuesto de Grignard para dar un alcohol. Los grupos hidroxilo primarios y secundarios también pueden oxidarse para dar los grupos oxo. Todas las reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de la fórmula I se conocen per se y pueden realizarse de una manera familiar para un experto en la materia, de acuerdo con, o de forma análoga a, los procedimientos descritos en la bibliografía convencional, por ejemplo, en Houben-Weil, *Methods of Organic Chemistry*, Thieme; o *Organic Reactions*, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2, ed. (1999), John Wiley & Sons, y referencias allí citadas.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida e intermedios que se encuentran en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, II, IIa, IIb, IIc, III, V, VI y VIII, en las que los grupos A, D, E, G, J, L, R², R¹⁰, R^{10a}, R³⁰, R⁴⁰, R⁵⁰ y R⁶⁰ son como se han definido anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales, y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realización y definiciones de números y grupos que se expusieron anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican correspondientemente a dichos intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en la presente memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son objeto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales, y si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica.

Los compuestos de la fórmula I inhiben la proteasa catepsina A como puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos son, por lo tanto, compuestos farmacéuticos activos valiosos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden usarse para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca incluyendo insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, incluyendo disfunción del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, remodelación miocárdica incluyendo remodelación miocárdica después de un infarto o después de cirugía cardíaca, enfermedades cardíacas valvulares, hipertrofia vascular, remodelación vascular incluyendo rigidez vascular, hipertensión incluyendo hipertensión pulmonar, hipertensión portal e hipertensión sistólica, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP), reestenosis, trombosis y trastornos de permeabilidad vascular, lesiones de isquemia y/o perfusión incluyendo lesiones de isquemia y/o perfusión del corazón y lesión de isquemia y/o perfusión de la retina, inflamación y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedades renales tales como necrosis papilar renal e insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal después de isquemia/perfusión, enfermedades pulmonares tales como fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infecciones del tracto respiratorio y carcinoma de pulmón, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas incluyendo nefropatía diabética y cardiomiopatía diabética, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal incluyendo fibrosis renal tubulointersticial, afecciones fibrosantes de la piel incluyendo formación de queloides, colagenosis y esclerodermia, y fibrosis hepática, enfermedades hepáticas tales como cirrosis hepática, dolor, tal como dolor neuropático, dolor diabético y dolor inflamatorio, degeneración macular, enfermedades neurodegenerativas o trastornos psiquiátricos, o para cardioprotección, incluyendo cardioprotección después de un infarto de miocardio y después de cirugía cardíaca, o para renoprotección, por ejemplo. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que en función de sus antecedentes son susceptibles a un infarto de miocardio, mediante tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, puede prevenirse la aparición o reaparición de un infarto de miocardio o disminuirse su grado y secuelas, o en pacientes que son susceptibles a ataques de asma, mediante el tratamiento medicinal profiláctico o preventivo se puede prevenir o reducir la gravedad de dichos ataques. El tratamiento de enfermedades puede realizarse tanto en casos agudos como en casos crónicos. La eficacia de los compuestos de la fórmula I puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de la fórmula I con G seleccionado entre R⁷²-N(R⁷³)-C(O)- y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables también pueden usarse como profármacos.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables se pueden usar en animales, en

particular en mamíferos específicamente en seres humanos, como un producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención son también los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para uso como productos farmacéuticos, como también composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o su sal y/o su solvato fisiológicamente aceptables como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos o no perjudiciales, y opcionalmente uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos. Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardíaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardíaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, donde el tratamiento de las enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente, así como su uso para la preparación de un medicamento para la inhibición de la catepsina A. Otro objeto de la invención también son métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardíaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo a un ser humano o un animal que lo necesita. Los compuestos de la fórmula I y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los comprenden pueden administrarse por administración entérica, por ejemplo oral, bucal, sublingual o rectal, por administración parenteral, por ejemplo inyección o infusión intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, o por otro tipo de administración, por ejemplo administración tópica, percutánea, transdérmica, intra-articular o intraocular.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables se pueden utilizar también combinados con otros compuestos farmacéuticos activos, donde en dicha combinación, el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables y uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos pueden estar presentes en la misma composición farmacéutica o en dos o más composiciones farmacéuticas para administración separada, simultánea o secuencial. Son ejemplos de dichos otros compuestos farmacéuticos activos diuréticos, acuaréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueantes del receptor de angiotensina, inhibidores de renina, beta bloqueantes, digoxina, antagonistas de aldosterona, donadores de NO, nitratos, hidralazinas, ionótrofos, antagonistas del receptor de vasopresina, activadores solubles de guanilato ciclasa, estatinas, activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisomas-alfa (PPAR- α), activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisomas-gamma (PPAR- γ), rosiglitazona, pioglitazona, metformina, sulfonilureas, agonistas del péptido 1 semejante a glucagón (GLP-1), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), insulinas, anti-aritmicos, antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas de calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), inhibidores del factor II/factor IIa, inhibidores del factor IX/factor IXa, inhibidores del factor X/factor Xa, inhibidores del factor XIII/factor XIIIa, heparinas, antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa, antagonistas del receptor P2Y₁₂, clopidogrel, cumarinas, inhibidores de ciclooxigenasa, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la RAF quinasa e inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Un objeto de la presente invención es también dicho uso combinado de cualquiera de uno o más de los compuestos de la fórmula I descritos en la presente memoria y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, con uno cualquiera o más, por ejemplo uno o dos, de los otros compuestos farmacéuticos activos mencionados.

Las composiciones farmacéuticas y medicamentos de acuerdo con la invención normalmente contienen de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 90 por ciento en peso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables, y una cantidad de ingrediente activo de la fórmula I y/o su sal fisiológicamente aceptable y/o su solvato que en general oscila de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1,5 mg, en particular de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 1 g, más particularmente de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,5 g, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 0,3 mg, por dosis unitaria. Dependiendo de la clase de la composición farmacéutica y otras características del caso específico, la cantidad puede desviarse de las indicadas. La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos puede realizarse en un modo conocido por sí mismo. Para esto, los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables se mezclan junto con uno o más vehículos sólidos o líquidos y/o excipientes, si se desea también combinados con uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos, por ejemplo aquellos anteriormente mencionados, y se llevan a una forma farmacéutica adecuada para dosificación y administración, que después se puede usar en medicina humana o medicina veterinaria.

Como vehículos que también se pueden considerar diluyentes o agentes de carga y excipientes, se pueden utilizar

sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen en un modo indeseado con los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de los tipos de excipientes o aditivos que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saporíferos y sustancias aromáticas. Algunos ejemplos de vehículos y excipientes que se pueden mencionar son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes bencílicos o glicerol, polioles, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón tal como almidón de maíz, cloruro de sodio, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo solución salina o mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones que incluyen soluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, jugos o gotas, además de suspensiones y emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo por inyección o infusión pueden emplearse formas farmacéuticas tales como soluciones, por ejemplo soluciones acuosas. Para uso tópico pueden emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, soluciones y polvos. Otras formas farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, implantes y parches, y formas adaptadas para inhalación. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables también se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables. En particular para su aplicación tópica son también adecuadas las composiciones liposomales. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos, si se desea, también pueden contener otros principios activos y/o, por ejemplo una o más vitaminas.

Como es usual, la dosificación de los compuestos de la fórmula I depende de las circunstancias del caso específico y el médico la ajusta según normas y procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de la fórmula I administrado, su potencia y duración de acción, la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo, crónico o profiláctico, o de si se administran otros compuestos farmacéuticos activos además de un compuesto de la fórmula I. Normalmente, en el caso de la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg, se administra una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg y por día, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg por kg y por día, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg y por día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar, por ejemplo, en forma de una sola dosis o dividida en una serie de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también puede realizarse en forma continua, por ejemplo, por inyección o infusión continua. Dependiendo del comportamiento individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

Además de como compuesto activo farmacéutico en medicina humana y medicina veterinaria, los compuestos de la fórmula I también se pueden usar como ayuda o herramienta científica en investigaciones bioquímicas o para fines diagnósticos, por ejemplo en diagnósticos in vitro de muestras biológicas, si se pretende una inhibición de la catepsina A. Los compuestos de la fórmula I y sus sales también se pueden usar como productos intermedios, por ejemplo para preparar otras sustancias activas farmacéuticas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Abreviaturas

ACN	acetonitrilo
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
EDIA	N-etil-diisopropilamina
FA	ácido fórmico
MOH	metanol
NEM	N-etil-morfolina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TOTU	Tetrafluoroborato de O-(ciano(etoxicarbonil)metilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

Cuando los compuestos de los ejemplos que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) preparativa en un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente fue una mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron, en parte, en la forma de sus sales de adición de ácidos con ácido trifluoroacético, dependiendo de detalles del tratamiento tales como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos ejemplificados y sus

fórmulas estructurales, no se especifica dicho ácido trifluoroacético contenido. Análogamente hay otros componentes ácidos de los compuestos de ejemplo obtenidos en forma de una sal de adición de ácidos en general no especificada en el nombre y la fórmula.

- 5 Los compuestos preparados se caracterizaron en general por datos espectroscópicos y datos cromatográficos, en particular espectros de masas (MS) y tiempos de retención de HPLC (T.r.; en min) que se obtuvieron por combinación de HPLC analítica/caracterización por MS (LC/MS), y/o espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). A menos que se especifique algo diferente, los espectros de ^1H RMN se registraron a 500 MHz en DMSO- D_6 como el disolvente a 298 K. En la caracterización de RMN, se exponen el desplazamiento químico δ (en ppm), el número de átomos de hidrógeno (H) y la multiplicidad (s: singlete, d: doblete, dd: doblete de dobletes, t: triplete, c: cuadruplete, m: multiplete) de los picos que se determinaron a partir de los espectros representados gráficamente. En la caracterización MS, se indica en general el número másico (m/z) del pico del ión molecular [M], por ejemplo $[\text{M}]^+$, o de un ión relacionado tal como el ión $[\text{M}+1]$, por ejemplo $[(\text{M}+1)]^+$, es decir, el ión molecular protonado $[(\text{M}+\text{H})]^+$ o el ión $[\text{M}-1]$, por ejemplo $[(\text{M}-1)]^-$, es decir, el ión molecular desprotonado $[(\text{M}-\text{H})]^-$, que se formó dependiendo del método de ionización utilizado. En general, el método de ionización fue ionización por electronebulización (ES). Las particularidades de los métodos de LC/MS usadas son las siguientes.

Método LC1

- 20 Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μm ; caudal: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: de 95 % de A + 5 % de B a 5 % de A + 95 % de B en 2,5 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC2

- 25 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μm ; caudal: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; gradiente: de 97% de A + 3% de B a 40% de A + 60% de B en 3,5 min, luego a 2% de A + 98% de B en 0,5 min, luego 2% de A + 98% de B durante 1,0 min, luego a 97% de A + 3% de B en 0,2 min, luego 97% de A + 3% de B durante 1,3 min; método de ionización MS: ES^-

Método LC3

- 30 Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 μm ; caudal: 1,0 ml/min.; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 98% de A + 2% de B durante 1,0 min, luego a 5% de A + 95% de B a 4,0% de B en 5 min, luego 95% de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC4

- 35 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μm ; caudal: 1,3 ml/min; 40°C; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,1%; gradiente: de 97 % de A + 3 % de B a 40 % de A + 60 % de B en 3,5 min, luego a 2 % de A + 98 % de B en 0,5 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 1,0 min, luego a 97 % de A + 3 % de B en 0,2 min, luego 97 % de A + 3 % de B durante 1,3 min; método de ionización MS: ES^-

Método LC5

- 40 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μm ; caudal: 1,7 ml/min; 40°C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: de 95 % de A + 5 % de B a 5 % de A + 95 % de B en 3,3 min, luego 5 % de A + 95 % de B durante 0,55 min, luego a 95 % de A + 5 % de B en 0,15 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC6

- 45 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μm ; caudal: 1,7 ml/min; 50°C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 95% de A + 5% de B durante 0,2 min, luego a 5% de A + 95% de B en 2,2 min, luego 5% de A + 95% de B durante 1,1 min, luego a 95% de A + 5% de B en 0,1 min, luego 95% de A + 5% de B durante 0,9 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC7

- 50 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μm ; caudal: 1,7 ml/min; 40°C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 95% de A + 5% de B durante 0,2 min, luego a 5% de A + 95% de B en 2,2 min, luego 5% de A + 95% de B durante 0,8 min, luego a 95% de A + 5% de B en 0,1 min, luego 95% de A + 5% de B durante 0,7 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC8

- 60 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 μm ; caudal: 1,7 ml/min; 40°C; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 95% de A + 5% de B durante 0,3 min, luego a 5% de A + 95% de B en 3,2 min, luego 5% de A + 95% de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC9

Columna: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; caudal: 2,0 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 98 % de A + 2 % de B durante 0,2 min, luego a 2

% de A + 98 % de B en 2,2 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 0,8 min, luego a 98 % de A + 2 % de B en 0,1 min, luego 98 % de A + 2 % de B durante 0,7 min; método de ionización MS: ES⁺

Método LC10

5 Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6 mm, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; 45°C; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,1%; gradiente: de 97 % de A + 3 % de B a 40 % de A + 60 % de B en 3,5 min, luego a 2 % de A + 98 % de B en 0,5 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 1,0 min, luego a 97 % de A + 3 % de B en 0,2 min, luego 97 % de A + 3 % de B durante 1,3 min; método de ionización MS: ES⁺

10 Método LC11

Columna: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2,1 mm, 1,7 µm; caudal: 0,9 ml/min; 55°C; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; gradiente: de 95 % de A + 5 % de B a 5 % de A + 95 % de B en 1,1 min, luego 5 % de A + 95 % de B durante 0,6 min, luego a 95 % de A + 5 % de B en 0,1 min, luego 95 % de A + 5 % de B durante 0,2 min; método de ionización MS: ES⁺

15 Método LC12

Columna: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2,1 mm, 4 µm; caudal: 1,0 ml/min.; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: MOH + TFA al 0,05%; gradiente: 98% de A + 2% de B durante 1,0 min, luego a 5% de A + 95% de B a 4,0% de B en 5 min, luego 95% de B durante 1,25 min; método de ionización MS: ES⁺

20 Método LC13

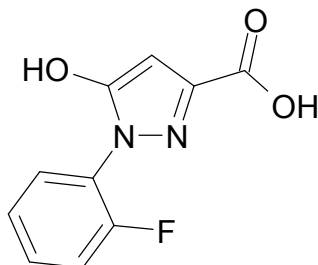
Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6, 2,5 µm; caudal: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; gradiente: de 97 % de A + 3 % de B a 2 % de A + 98 % de B en 18,0 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 1,0 min, luego a 97 % de A + 3 % de B en 0,5 min, luego 97 % de A + 3 % de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ES⁺

25 Método LC14

Columna: Waters XBridge C18 4,6 x 50 mm; 2,5 µm, flujo: 1,3 ml/min; eluyente A H₂O+AF al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; gradiente: de 97% de A + 3% de B a 2% de A + 98% de B en 18 min, luego 2% de A + 98% de B durante 1 min, luego a 97% de A + 3% de B en 0,5 min, luego a 97:3 durante 0,5 min.

Ejemplo de síntesis 1

Ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico



35 Se añadió lentamente ácido sulfúrico (400 ml) a agua (400 ml). Después de enfriar a 5°C, se añadió hidrocloreto de 2-fluoro-fenilhidrazina (123 g, 757 mmol), dando como resultado una suspensión de color pardo. Después, se añadió lentamente una solución de ácido oxalacético (100 g, 757 mmol) en agua (400 ml) durante un periodo de 25 min. Después de 2 h, la conversión se completó y el sólido se filtró. Después del lavado con agua, el sólido se secó. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (151 g, 90%).

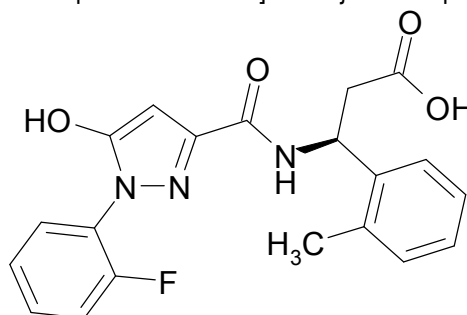
40 Análogamente a como se ha descrito en el ejemplo de síntesis 1, se prepararon los siguientes compuestos:

ácido 5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 45 ácido 1-(3,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 50 ácido 5-hidroxi-1-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(5-cloro-piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 5-hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 5-hidroxi-1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico
 55 ácido 5-hidroxi-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 5-hidroxi-1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 5-hidroxi-1-(2,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 5-hidroxi-1-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 5 ácido 1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-ciclopentil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-ciclohexil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 5-hidroxi-1-(3-sulfamoi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 5-hidroxi-1-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico
 10 ácido 1-terc-butil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

Ejemplo de síntesis 2

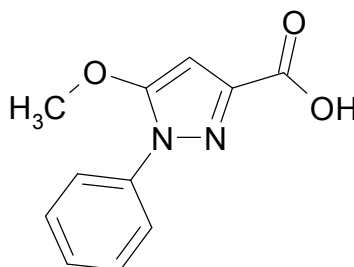
Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico



15 Se disolvieron 0,45 mmol de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 5 ml de DMF, se añadieron 0,54 mmol de TOTU y 1,125 mmol de NEM y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Después, se añadieron 0,495 mmol de ácido (S)-3-amino-3-o-tolil-propiónico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título con un rendimiento de 28%.

Ejemplo de síntesis 3

Ácido 5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico



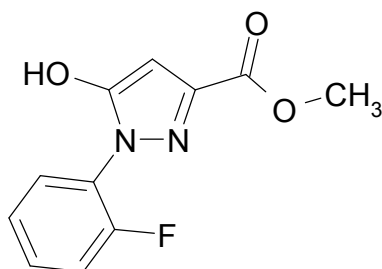
25 Se disolvieron 600 mg (2,94 mmol) de ácido 5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico en 30 ml de DMF, se añadieron 1,92 (5,9 mmol) de carbonato de cesio y 1,04 g (7,35 mmol) de yodometano y la mezcla resultante se calentó durante 4 h a 80°C. La mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de MOH y 5,9 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. Después de agitar durante una noche, la reacción se completó. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título con un rendimiento de 38%.

30 Análogamente a como se ha descrito en el ejemplo de síntesis 3, se prepararon los siguientes compuestos:

ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 35 ácido 1-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico
 ácido 1-terc-butil-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

Ejemplo de síntesis 4

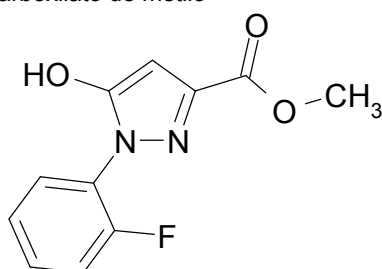
1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



Se disolvió 1 g (4,5 mmol) de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 20 ml de MOH. Se añadieron con precaución 535 mg (4,5 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró al vacío para dar 900 mg (85%) del compuesto del título en bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de síntesis 5

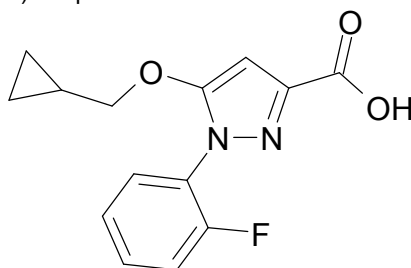
1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



Se añadió acetilendicarboxilato de dimetilo (87,4 g, 757 mmol) a una solución de hidrocloreto de 2-fluoro-fenilhidrazina (100 g, 615 mmol) en metanol (1 l) a 0°C. Después, se añadió lentamente trietilamina (125 g, 1,23 mol) durante 60 min. La solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, después el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en AE (500 ml). Después del lavado con ácido clorhídrico acuoso (500 ml), el disolvente se retiró a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color casi blanco con rendimiento cuantitativo.

Ejemplo de síntesis 6

Ácido 5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 150 mg (0,635 mmol) de 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo en 8 ml de THF. Se añadieron 207 mg (0,635 mmol) de carbonato de cesio y 400 mg (2,96 mmol) de bromometil-ciclopropano y la mezcla se calentó a 50°C durante 6 h. Después, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El compuesto del título en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Ácido 5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

El compuesto en bruto obtenido en la etapa 1 se disolvió en 10 ml de metanol. Se añadieron 1,4 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 102 mg (58%) del compuesto del título.

Análogamente a como se ha descrito en el ejemplo de síntesis 6, se prepararon los siguientes compuestos:

ácido 5-ciclopropilmetoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-ciclopropilmetoxi-1-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

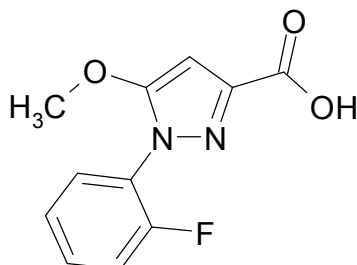
ácido 5-dimetilcarbamoyl-metoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

(usando 2 equivalentes de 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida en lugar de bromometil-ciclopropano en la etapa 1)

ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico (usando 2 equivalentes de 2-cloro-1-pirrolidin-1-il-etanona en lugar de bromometil-ciclopropano en la etapa 1)

Ejemplo de síntesis 7

Ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico



5 Etapa 1: 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

Se añadieron carbonato potásico (27,8 g, 201 mmol) y agua (3,62 g, 201 mmol) a una suspensión de 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (31,6 g, 134 mmol) en metil isobutil cetona (323 ml) a temperatura ambiente. Después, se añadió lentamente sulfato de dimetilo (16,9 g, 134 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 h. Se añadió agua y las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó para dar 27,4 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

Se añadieron 109 ml de una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (218 mmol) a una solución del éster metílico en bruto obtenido en la etapa 1 en metil isobutil cetona. Después de 16 h a temperatura ambiente, la conversión se completó y las fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico y se extrajo con AE. Las fases orgánicas se evaporaron para dar 18,9 g (59% en dos etapas) del compuesto del título.

Análogamente a como se ha descrito en el ejemplo de síntesis 7, se prepararon los siguientes compuestos, usando sulfato de dietilo en lugar de sulfato de dimetilo en la etapa 1:

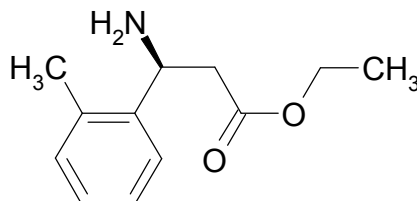
ácido 5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-etoxi-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-etoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico

Ejemplo de síntesis 8

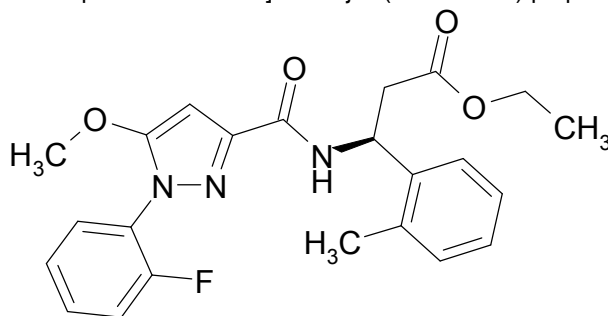
(S)-3-Amino-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo



Se suspendió ácido (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)propiónico (10,0 g, 55,8 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (100 ml) y se añadió etanol (25,7 g, 558 mmol). La mezcla se calentó a 80°C y se añadió lentamente cloruro de tionilo (6,64 g, 55,8 mmol). Después de 2 h a 80°C, los disolventes se retiraron casi completamente por destilación. Después de la refrigeración, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mayor parte del disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de hidrocloreto de (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo junto con algo de 2-metiltetrahidrofurano con rendimiento cuantitativo.

Ejemplo de síntesis 9

(S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo



Etapa 1: Cloruro de 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonilo

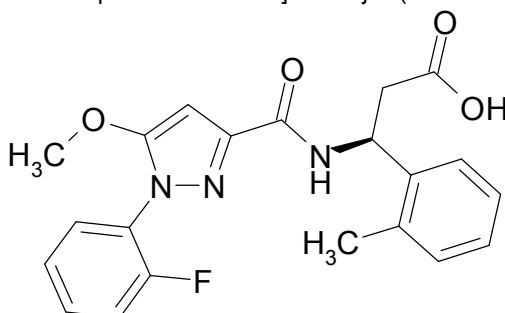
Una suspensión de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico (39,1 g, 167 mmol) en 2-

metiltetrahidrofurano (300 ml) se enfrió a 0°C y se añadió DMF (293 µl, 3,81 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (23,1 g, 182 mmol). Después de 16 h a temperatura ambiente, se retiraron aprox. 100 ml del disolvente por destilación. La suspensión resultante del compuesto del título se usó directamente en la siguiente etapa.

- 5 Etapa 2: (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo
Una solución de hidrocloreto de (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo (42,4 g, 174 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (200 ml) se añadió a la suspensión de cloruro de 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonilo en aprox. 200 ml de 2-metiltetrahidrofurano obtenido en la etapa 1. Se añadió gota a gota trietilamina (33,5 g, 331 mmol) con refrigeración con hielo. Después de que se completara la adición de la trietilamina, la conversión se completó y se añadió agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y se evaporó. El residuo se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (500 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se secó y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 70,4 g (99% en dos etapas) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro.

15 Ejemplo de síntesis 10

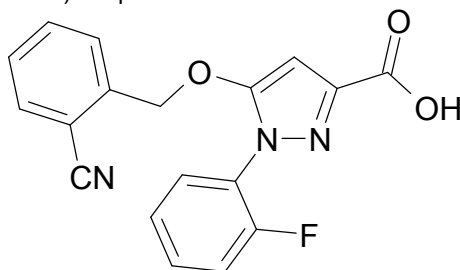
Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propiónico



- 20 Se añadieron 82,8 ml de una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (331 mmol) a una solución de (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo (70,4 g, 165 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después a 40°C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico. El producto precipitó parcialmente después de la acidificación. El filtrado acuoso se extrajo con AE. Los extractos se evaporaron y el residuo se lavó con acetato de isopropilo. Los dos lotes se combinaron para dar 53,6 g (82%) del compuesto del título en forma de un polvo cristalino de color blanco.

Ejemplo de síntesis 11

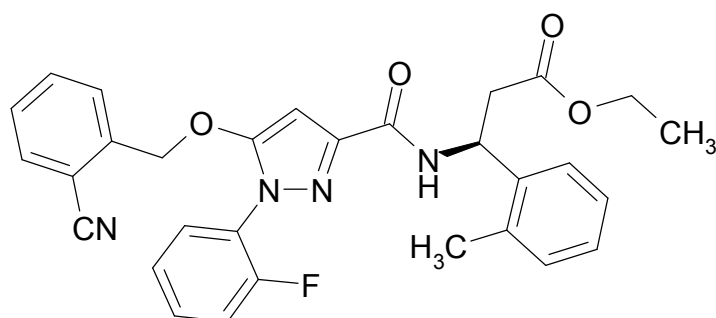
Ácido 5-(2-ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico



- 30 Se disolvieron éster metílico del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico (200 mg, 0,847 mmol) en 5 ml de DMF y se añadieron carbonato de cesio (552 mg, 1,7 mmol) y 2-bromometil-benzonitrilo (166 mg, 0,85 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a 60°C, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido de éster metílico del ácido 5-(2-ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico en bruto (235 mg, 79%) se disolvió en una mezcla de THF, MOH y agua (3 ml de cada uno), se añadió hidróxido de litio (64,1 mg, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 9:1 de DCM/MOH) para dar 195 mg (86%) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 12

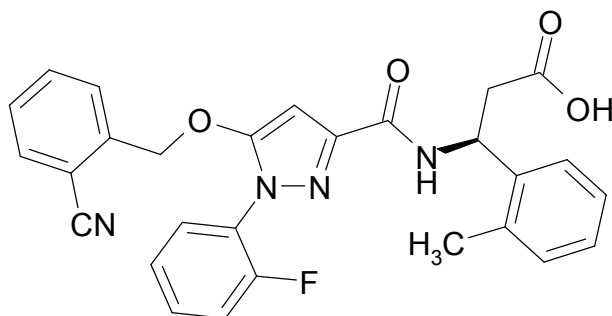
Éster etílico del ácido (S)-3-[[5-(2-ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico



Se disolvieron 190 mg (0,56 mmol) de ácido (2-ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico en 6 ml de DMF y se añadieron 213,5 mg (0,56 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 145,5 mg (1,12 mmol) de NEM. Después, se añadieron 116,7 mg (0,56 mmol) de (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 100:1 de DCM/MOH) para dar 210 mg (71%) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 13

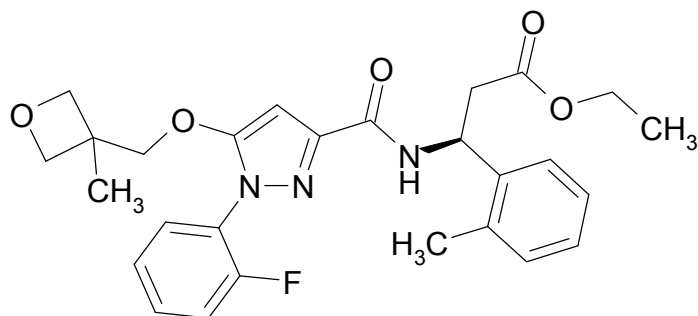
Ácido (S)-3-[[5-(2-Ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico



Se disolvieron 210 mg (0,4 mmol) de éster etílico del ácido (S)-3-[[5-(2-ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico en una mezcla de THF, MOH y agua (2 ml de cada uno), se añadió hidróxido de litio (28,7 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a tratamiento acuoso usando AE y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. Después de la evaporación de la fase orgánica, el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 10:1 de DCM/MOH) para dar 45 mg (23%) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 14

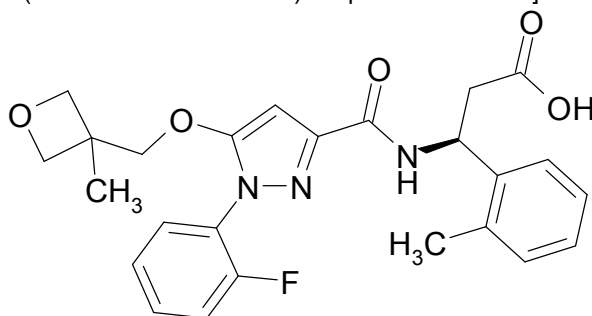
Éster etílico del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propiónico



Se disolvieron 101 mg (0,245 mmol) de éster etílico del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propiónico (preparado a partir de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico y (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo de síntesis 2) en 3 ml de DMF y se añadieron 160 mg (0,5 mmol) de carbonato de cesio y 41,3 mg (0,245 mmol) de 3-bromometil-3-metil-oxetano. La mezcla se agitó durante 4 h a 65°C. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a un tratamiento acuoso con AE y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. Después de la retirada del disolvente de la fase orgánica, se obtuvieron 100 mg (82%) del producto.

Ejemplo de síntesis 15

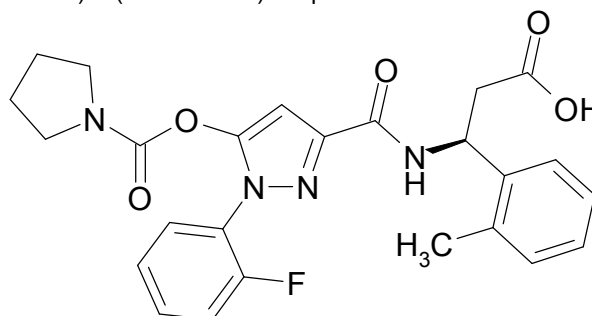
Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propiónico



Se disolvieron 100 mg (0,2 mmol) de éster etílico del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propiónico en una mezcla de THF, MOH y agua (2 ml de cada uno) y se añadieron 14,5 mg (0,61 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y el disolvente se retiró. El residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 9:1 de DCM/MOH) para dar 75 mg (75%) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 16

5-((S)-2-carboxi-1-o-tolil-etilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico



Etapas 1: Ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(pirrolidin-1-carboniloxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 150 mg (0,675 mmol) de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 5 ml de THF. Se añadieron 440 mg (1,35 mmol) de carbonato de cesio y 90,2 mg (0,675 mmol) de cloruro de pirrolidin-1-carbonilo y la mezcla se calentó a 50°C durante 4 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado que contenía el compuesto del título se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapas 2: 5-((S)-2-carboxi-1-o-tolil-etilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico

Se añadieron 0,675 mmol de TOTU y 1,35 mmol de EDIA al filtrado que contenía ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(pirrolidin-1-carboniloxi)-1H-pirazol-3-carboxílico obtenido en la etapa 1, La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y después se añadieron 0,675 mmol de ácido (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propiónico y la mezcla se agitó durante una noche a TA. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título con un rendimiento de 67%.

Análogamente a como se ha descrito en el ejemplo de síntesis 16, etapa 1, se prepararon los siguientes compuestos:

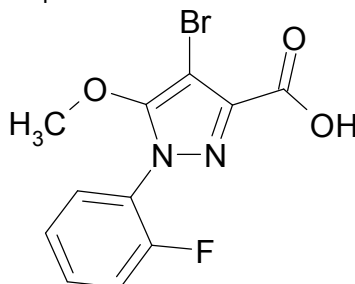
ácido 5-dimetilcarbamoiloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(piperidina-1-carboniloxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(metil-fenil-carbamoiloxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

Ejemplo de síntesis 17

Ácido 4-bromo-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

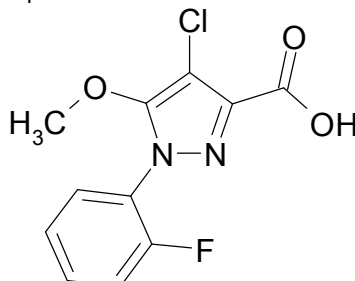


Se disolvieron 50 mg (0,21 mmol) de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 1,5 ml de ácido acético, se añadieron acetato sódico (35 mg, 0,42 mmol) y bromo (50 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a un tratamiento acuoso. El compuesto del título en bruto obtenido (60 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

Ejemplo de síntesis 18

Ácido 4-cloro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-cloro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

10 Se disolvieron 300 mg (1,2 mmol) de éster metílico del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 3 ml de ácido acético. Se añadieron 162 mg (1,2 mmol) de cloruro de sulfurilo y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a un tratamiento acuoso ácido. El compuesto del título en bruto obtenido (330 mg) se usó en la etapa de hidrólisis sin purificación adicional.

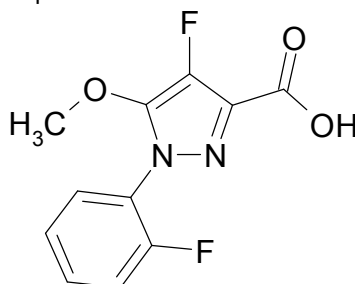
15 Etapa 2: Ácido 4-cloro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

El éster metílico del ácido 4-cloro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico en bruto (330 mg, 1,16 mmol) obtenido en la etapa 1 se disolvió en 6 ml de dioxano y se añadieron 5,8 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio. La mezcla se agitó durante 30 min a 56°C. El tratamiento ácido acuoso dio 320 mg (100%) del compuesto del título.

20

Ejemplo de síntesis 19

Ácido 4-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

25 Se disolvieron 200 mg (0,8 mmol) de éster metílico del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 745 mg (1,99 mmol) de bis(tetrafluoroborato) de 1-cloro-metil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (Selectfluor®). La mezcla se agitó durante la noche. Después, sin tener en cuenta que la reacción no se había completado, se añadieron éter dietílico, agua y ácido clorhídrico 2 N, la fase orgánica se separó, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC preparativa. Se obtuvieron 70 mg (33%) del compuesto del título.

30

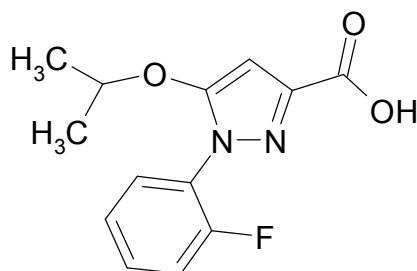
Etapa 2: Ácido 4-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 70 mg (0,26 mmol) de éster metílico del ácido 4-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 1,3 ml de dioxano y se añadieron 1,305 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a 56°C durante 30 min, después se añadieron agua y ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se evaporó para dar 67 mg (33%) del compuesto del título.

35

Ejemplo de síntesis 20

Ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-isopropoxi-1H-pirazol-3-carboxílico



Etapa 1: 1-(2-fluoro-fenil)-5-isopropoxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo

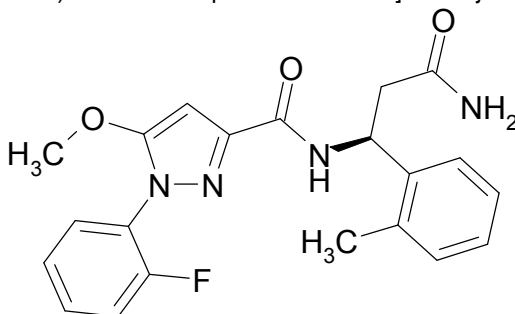
Se disolvieron 150 mg (0,635 mmol) de éster metílico del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico, 166,6 mg (0,635 mmol) de trifenilfosfina y 38,16 mg (0,635 mmol) de 2-propanol en 1,5 ml de DCM y después se añadió una solución de 0,635 mmol de azodicarboxilato de di(4-clorobencilo) en 1,5 ml de DCM. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El compuesto del título en bruto obtenido se usó en la etapa de hidrólisis sin purificación adicional.

Etapa 2: Ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-isopropoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

El 1-(2-fluoro-fenil)-5-isopropoxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo en bruto obtenido en la etapa 1 se disolvió en 6 ml de MOH, se añadieron 2 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante 5 h a 40°C. El disolvente se retiró y el residuo se sometió a un tratamiento acuoso ácido para dar 70% del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 21

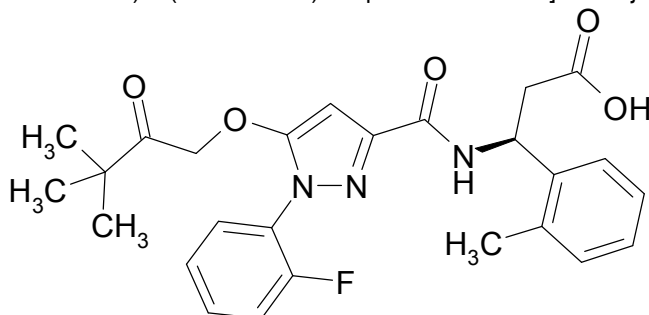
Amida del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propiónico



Se añadieron DMF (1,8 mg, 25 μ mol) y cloruro de oxalilo (160 mg, 1,26 mmol) a una solución de ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metil-fenil)-propiónico (500 mg, 1,26 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. Después de 16 h a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa al 33% de amoníaco (649 mg, 12,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h más. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 170 mg (34%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de síntesis 22

Ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico



Etapa 1: Éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 200 mg (0,85 mmol) de éster metílico del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 5 ml de DMF. Se añadieron 552 mg (1,7 mmol) de carbonato de cesio y 152 mg (0,85 mmol) de 1-bromo-3,3-dimetil-butan-2-ona y la mezcla se calentó a 50°C durante 6 h. Después, la mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El compuesto del título en bruto obtenido se sometió a hidrólisis sin purificación adicional.

Etapa 2: Ácido 5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 100 mg (0,3 mmol) de éster metílico del ácido 5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico en 5 ml de MOH. Se añadieron 0,7 mmol de hidróxido de litio y 2 ml de agua y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a tratamiento acuoso con una solución al 10% de ácido cítrico y DCM. La fase orgánica se secó y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título.

Etapa 3: Ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

Se disolvieron 324 mg (0,675 mmol) de ácido 5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico en 5 ml de DMF y se añadieron 0,675 mmol de TOTU y 1,35 mmol de EDIA. La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y después se añadieron 0,675 mmol de ácido (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propiónico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a HPLC preparativa para dar el compuesto del título con un rendimiento de 67%.

Análogamente a como se ha descrito en el ejemplo de síntesis 22, etapas 1 y 2, se prepararon los siguientes compuestos, usando cloro-acetona, 1-bromo-butan-2-ona y 2-bromo-1-ciclopropil-etanona, respectivamente, en lugar de 1-bromo-3,3-dimetil-butan-2-ona en la etapa 1:

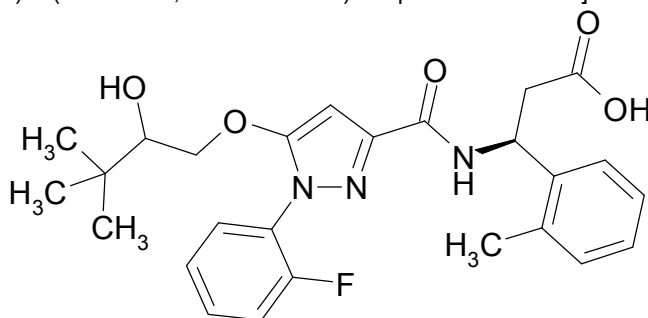
ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-oxo-propoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-oxo-butoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-(2-ciclopropil-2-oxo-etoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Ejemplo de síntesis 23

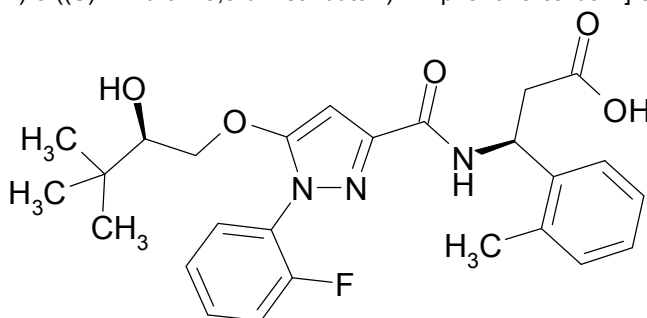
Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico



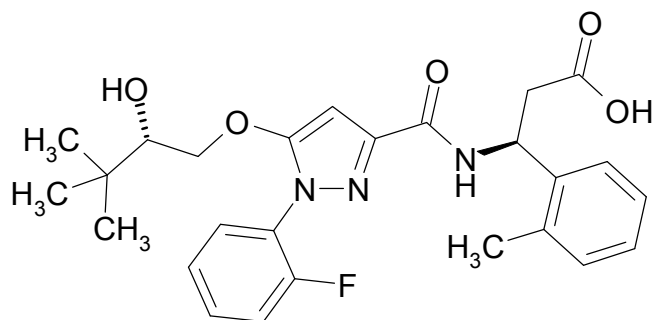
Se disolvieron 50 mg (0,1 mmol) de ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico en 5 ml de DCM y se añadieron 0,05 mmol de borohidruro sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a HPLC preparativa para dar 52% del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 24

Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico y ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico



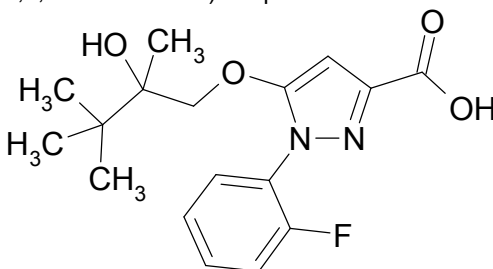
y



Se separaron 100 mg de ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico en los dos compuestos diastereoméricos del título por HPLC sobre una columna quiral (Chiralpak AD-H/55, 250 x 4,6 mm) a 30°C (eluyente: heptano/etanol/MOH (15:1:1) + TFA al 0,1%; caudal: 1,0 ml/min). Se obtuvieron 45 mg del primer diastereómero (tiempo de retención 16,35 min) eluido de la columna y 40 mg del segundo diastereómero (tiempo de retención 21,15 min) eluido de la columna, siendo uno de ellos el diastereómero con configuración R en el resto alcohólico y siendo el otro el diastereómero con configuración S en el resto alcohólico (la estereoquímica en el resto alcohólico no se determinó; se asignaron arbitrariamente la configuración R en el primer diastereómero eluido de la columna y la configuración S en el segundo diastereómero eluido de la columna).

Ejemplo de síntesis 25

Ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico



Se disolvieron 610 mg (1,9 mmol) de ácido 5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico en 20 ml de THF seco en una atmósfera de argón y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron 1,4 ml de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (4,2 mmol) durante 10 min. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con 50 ml de agua y 30 ml de AE. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se ajustó a pH = 3 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. El precipitado que se formó se disolvió mediante la adición de 40 ml de DCM y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. Se obtuvieron 390 mg (61%) del compuesto del título.

Análogamente a como se ha descrito en el ejemplo de síntesis 25, se prepararon los siguientes compuestos, usando bromuro de etilmagnesio en lugar de bromuro de metilmagnesio en el caso de ácido 5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico:

ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-butoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

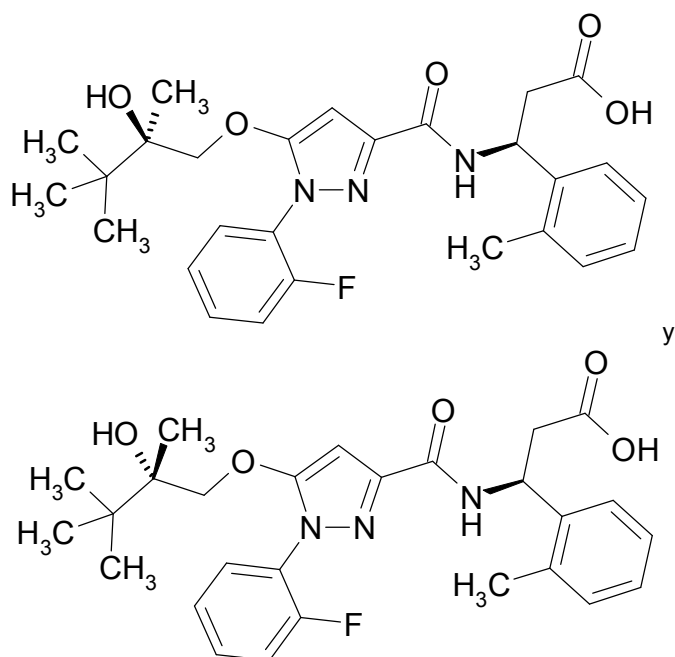
ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Ejemplo de síntesis 26

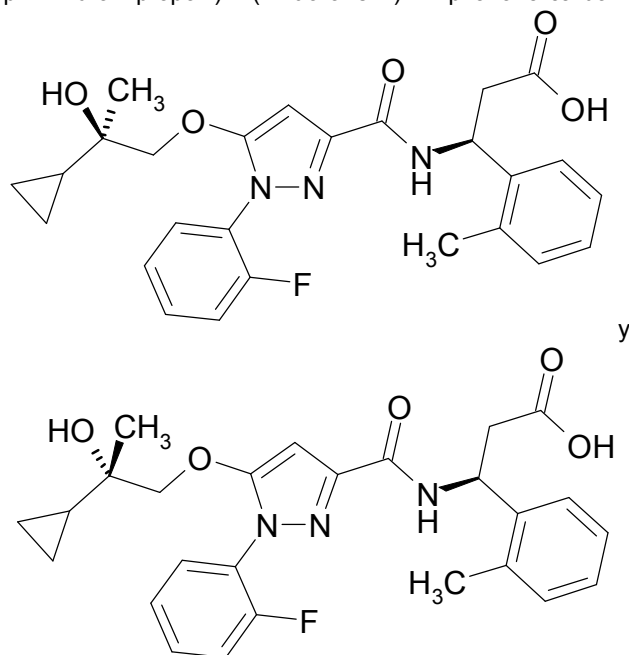
Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico y ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico



Se disolvieron 390 mg (1,16 mmol) de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico en 6 ml de DMF, se añadieron 380 mg de TOTU (1,16 mmol) y 420 mg de NEM (3,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Después, se añadieron 208 mg (1,16 mmol) de ácido (S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propiónico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a HPLC preparativa. Se obtuvieron 45 mg de cada uno de los dos compuestos diastereoméricos del título, siendo uno de ellos el diastereómero con configuración R en el resto alcohólico y siendo el otro el diastereómero con configuración S en el resto alcohólico (la estereoquímica en el resto alcohólico no se determinó; se asignó arbitrariamente la configuración R en el primer diastereómero eluido de la columna y la configuración S en el segundo diastereómero eluido de la columna).

Ejemplo de síntesis 27

Ácido (S)-3-[[5-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico y ácido (S)-3-[[5-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico

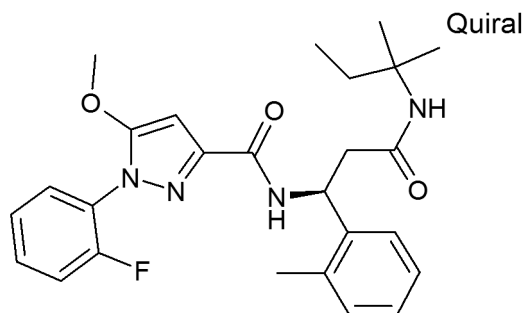


Se separaron 100 mg de ácido (S)-3-[[5-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico en los dos compuestos diastereoméricos del título por HPLC sobre una columna quiral

(Chiralpak OJ-H/59, 250 x 4,6 mm) a 30°C (eluyente: heptano/etanol (10:1) + TFA al 0,1%; caudal: 1,0 ml/min). Se obtuvieron 40 mg de cada uno de los dos compuestos diastereoméricos del título, siendo uno de ellos el diastereómero con configuración R en el resto alcohólico y siendo el otro el diastereómero con configuración S en el resto alcohólico (la estereoquímica en el resto alcohólico no se determinó; se asignaron arbitrariamente la configuración R en el primer diastereómero (tiempo de retención 29,12 min) eluido de la columna y la configuración S en el segundo diastereómero (tiempo de retención 36,36 min) eluido de la columna).

Ejemplo de síntesis 28

[(S)-2-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico



Se disolvieron 79,4 mg (0,2 mmol, 1 equiv.) de ácido (S)-3-[[1-(2-Fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico en 4 ml de DMF, se añadieron 5 equiv. de N-etilmorfolina y 1,1 equiv. (0,22 mmol) de TOTU y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a TA. Después, se añadieron 0,22 mmol de 1,1-dimetil-propilamina y la mezcla resultante se agitó durante una noche a TA.

Se añadieron 0,1 ml de TFA y la mezcla se filtró y se sometió a cromatografía HPLC para producir 40 mg del producto. (Rendimiento: 43%).

Análogamente a como se ha descrito en los ejemplos de síntesis, se prepararon los compuestos de ejemplo de la fórmula I indicados en la Tabla 1.

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula I

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
1	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	398,15	1,72	LC1	C
2	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-hexanoico	318,15	2,87	LC3	C
3	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	382,18	2,95	LC3	B
4	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-metil-butírico	304,13	2,70	LC3	C
5	Ácido 3-[[1-(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-ciclopentil]-acético	330,15	2,87	LC3	C
6	Ácido 3-(3-terc-butoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	424,16	2,99	LC8	C
7	Ácido 3-(3-terc-butoxi-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	452,14	2,82	LC8	C
8	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-metil-butírico	332,11	2,72	LC8	C
9	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	382,12	2,74	LC8	B
10	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,06	2,88	LC8	B
11	Ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	412,13	2,61	LC8	C
12	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	436,06	3,09	LC8	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
13	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico	318,12	2,64	LC8	C
14	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-heptanoico	332,13	2,82	LC8	B
15	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-fenil-pentanoico	380,12	2,92	LC8	C
16	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	353,1	2,06	LC8	B
17	Ácido 3-ciclopropil-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	316,11	2,59	LC8	C
18	Ácido 3-ciclohexil-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	358,14	2,95	LC8	B
19	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-metil-hexanoico	332,12	2,80	LC8	B
20	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,1	3,07	LC3	B
21	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	366,12	3,16	LC8	B
22	Ácido 3-(4-etil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	380,13	2,98	LC8	B
23	Ácido 3-(4-terc-butoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	424,2	3,18	LC3	C
24	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-isopropil-fenil)-propiónico	394,18	3,34	LC3	B
25	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-propiónico	410,19	3,09	LC3	C
26	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-hexanoico	346,18	2,95	LC3	C
27	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	410,18	3,04	LC3	C
28	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	410,12	2,86	LC8	C
29	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	414,07	2,97	LC8	C
30	Ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	440,15	2,71	LC8	C
31	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	464,06	3,12	LC8	C
32	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-metil-pentanoico	346,12	2,77	LC8	C
33	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-heptanoico	360,13	2,93	LC8	C
34	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-fenil-pentanoico	408,13	3,02	LC8	C
35	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	381,11	2,19	LC8	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
36	Ácido 3-ciclopropil-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	344,12	2,69	LC8	C
37	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	386,14	3,06	LC8	C
38	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico	360,13	2,90	LC8	C
39	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	414,06	2,93	LC8	C
40	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	394,13	2,93	LC8	B
41	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-etil-fenil)-propiónico	408,14	3,07	LC8	C
42	Ácido (1-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclopentil)-acético	358,13	2,82	LC8	C
43	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico	388,2	2,70	LC3	C
44	Ácido 3-ciclopentil-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	372,12	2,93	LC3	C
45	Ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	414,16	3,22	LC3	C
46	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-isobutil-fenil)-propiónico	436,27	3,65	LC3	C
47	Ácido 3-(3,4-difluoro-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	416,16	3,20	LC3	C
48	Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	448,13	3,43	LC3	C
49	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	398,19	3,09	LC3	C
50	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	394,22	3,18	LC3	C
51	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	394,21	3,17	LC3	C
52	Ácido 3-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	405,2	3,00	LC3	C
53	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	448,17	3,32	LC3	C
54	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico	428,21	3,10	LC3	C
55	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	456,23	3,50	LC3	B
56	Ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	416,17	3,18	LC3	C
57	Ácido 3-[[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	448,17	3,39	LC3	C
58	Ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-[[5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	386,18	2,91	LC8	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
59	Ácido 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	488,15	3,21	LC8	C
60	Ácido 3-(3,4-difluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	388,19	2,83	LC8	C
61	Ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,17	3,00	LC3	C
62	Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,15	3,03	LC8	B
63	Ácido 3-(3-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,19	2,78	LC8	C
64	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	366,23	2,86	LC8	B
65	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-m-tolil-propiónico	366,22	2,84	LC8	B
66	Ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	408,22	3,45	LC3	C
67	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	420,17	2,96	LC8	B
68	Ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,18	2,93	LC3	C
69	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	428,21	3,37	LC3	B
70	Ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	388,18	2,83	LC8	C
71	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	420,17	3,08	LC8	C
72	Ácido 3-[[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	422,1	3,07	LC8	C
73	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	804,92 [[2M- H]]	4,22	LC2	C
74	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	384,18	2,90	LC8	A
75	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	400,15	3,02	LC8	B
76	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	384,18	2,87	LC8	A
77	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	400,15	2,78	LC8	A
78	Ácido 3-[[1-(3,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	394,19	3,05	LC8	C
79	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	400,12	3,02	LC8	B
80	Ácido 3-[[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	418,11	3,09	LC8	B
81	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	384,18	2,74	LC8	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
82	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	366,21	3,04	LC3	A
83	Ácido (R)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	366,24	3,02	LC3	C
84	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	380,21	3,89	LC8	B
85	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	384,12	3,09	LC3	B
86	Ácido 3-(2,4-difluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	406,06	2,87	LC8	C
87	Ácido (S)-3-[[5-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	396,12	2,83	LC8	B
88	Ácido 3-[[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico	452,06	3,04	LC8	C
89	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,12	3,02	LC8	B
90	Ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	418,1	2,87	LC8	C
91	Ácido 3-[[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	432,1	3,20	LC8	C
92	Ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,1	2,81	LC8	B
93	Éster metílico del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	398,18	3,08	LC8	
94	Ácido (S)-3-[[5-hidroxi-1-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	396,12	2,87	LC8	B
95	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,02	3,06	LC8	B
96	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,08	2,80	LC8	B
97	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	420,06	2,96	LC8	B
98	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,06	2,95	LC8	B
99	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	420,09	3,04	LC8	B
100	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	382,12	2,85	LC8	B
101	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	377,1	2,71	LC8	B
102	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	444,1	3,16	LC8	B
103	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	388,09	2,83	LC8	B
104	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	446,13	3,17	LC8	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
105	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-imidazol-1-il-fenil)-propiónico	418,11	2,30	LC8	C
106	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico	454,01	3,06	LC8	B
107	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,05	2,78	LC8	B
108	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,02	2,91	LC8	B
109	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,03	2,91	LC8	B
110	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,05	3,00	LC8	B
111	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	414,03 [(M-H) ⁻]	3,90	LC2	B
112	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-ciano-fenil)-propiónico	411,06	2,67	LC8	B
113	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	478,08	3,12	LC8	B
114	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiónico	422,03	2,79	LC8	B
115	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,08	3,14	LC8	A
116	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-imidazol-1-il-fenil)-propiónico	452,07	2,23	LC8	C
117	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438	3,40	LC8	B
118	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,11	2,96	LC8	B
119	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,05	2,93	LC8	B
120	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,06	2,86	LC8	B
121	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,04	2,98	LC8	B
122	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	400,14	2,77	LC8	B
123	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	395,1	2,64	LC8	B
124	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	462,11	3,08	LC8	B
125	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	406,06	2,97	LC8	B
126	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,13	3,14	LC8	A
127	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-imidazol-1-il-fenil)-propiónico	436,1	2,22	LC8	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
128	Éster etílico del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	412,21	3,40	LC3	
129	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	398,18	2,99	LC8	A
130	Ácido (S)-3-[[1-(5-cloro-piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	401,13	3,01	LC8	C
131	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	401,15	3,07	LC3	B
132	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico	434,12	2,79	LC8	B
133	Ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	418,14	2,73	LC8	B
134	Ácido 3-(4-etil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,19	3,17	LC3	B
135	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	400,16	3,05	LC3	B
136	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	401,18	2,60	LC3	B
137	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	353,15	2,14	LC8	B
138	Ácido (S)-3-[[5-hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	436,17	2,78	LC8	C
139	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	417,13	2,67	LC8	B
140	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	371,16	2,00	LC3	B
141	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-piridin-4-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	367,19	2,18	LC3	C
142	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,15	3,04	LC3	B
143	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-piridin-3-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	367,18	2,25	LC8	C
144	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	383,17	2,46	LC8	B
145	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	387,12	2,08	LC8	B
146	Ácido (S)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,07	3,08	LC8	C
147	Ácido (R)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,07	3,07	LC8	A
148	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,05	3,25	LC8	C
149	Ácido (R)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,05	3,11	LC8	A
150	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	446,16	3,05	LC8	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
151	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(5-hidroxi-1-piridin-4-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	429,16	2,63	LC8	C
152	Éster etílico del ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	506,12	3,63	LC8	
153	Éster etílico del ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	492,12	3,47	LC8	
154	Éster etílico del ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	508,1	3,51	LC8	
155	Éster etílico del ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	490,14	3,49	LC8	
156	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	476,14	3,03	LC8	B
157	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	492,12	3,09	LC8	B
158	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	396,18	2,95	LC3	B
159	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	430,11	3,09	LC3	B
160	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	377,18	2,87	LC3	C
161	Ácido 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	412,21	3,05	LC3	C
162	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	416,18	3,10	LC3	B
163	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,18	3,00	LC3	B
164	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,11	3,22	LC3	A
165	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	382,19	2,93	LC3	C
166	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,17	3,04	LC3	C
167	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,15	3,10	LC3	B
168	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,11	3,22	LC3	B
169	Ácido (2R,3R)-2-hidroxi-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	398,2	2,79	LC3	C
170	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	412,21	2,99	LC3	B
171	Ácido 3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	446,22	3,43	LC3	B
172	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	404,14	3,18	LC3	B
173	Ácido 3-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	478,18	3,54	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
174	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	432,19	2,95	LC3	B
175	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	466,1	3,07	LC3	B
176	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	413,17	2,85	LC3	B
177	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	418,17	3,00	LC3	B
178	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	452,16	3,22	LC3	C
179	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	452,17	3,09	LC3	B
180	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	406,17	2,97	LC3	B
181	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	456,11	3,20	LC3	A
182	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	418,18	2,95	LC3	B
183	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	406,14	3,04	LC3	B
184	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,14	3,12	LC3	B
185	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,16	3,24	LC3	B
186	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	456,11	3,18	LC3	B
187	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	472,16	3,29	LC3	B
188	Ácido (2R,3R)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	434,17	2,79	LC3	C
189	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propiónico	448,21	3,04	LC3	B
190	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	402,19	3,05	LC3	B
191	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	416,2	3,14	LC3	A
192	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	440,11	3,18	LC3	B
193	Ácido 3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	490,13	3,30	LC3	B
194	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-etil-fenil)-propiónico	416,21	3,24	LC3	B
195	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	416,21	3,18	LC3	B
196	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	420,18	3,07	LC3	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
197	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,22	3,39	LC3	B
198	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,14	3,15	LC3	B
199	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	480,21	3,37	LC3	B
200	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,14	3,12	LC3	B
201	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	456,11	3,25	LC3	B
202	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	482,22	3,42	LC3	B
203	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	430,18	2,99	LC3	B
204	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,04	3,05	LC3	B
205	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-ciano-fenil)-propiónico	411,12	2,84	LC3	B
206	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,12	3,17	LC3	B
207	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,18	3,00	LC3	B
208	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,11	2,97	LC3	B
209	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	450,11	3,14	LC3	B
210	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	450,15	3,05	LC3	B
211	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	404,12	2,99	LC3	B
212	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,06	3,17	LC3	A
213	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	416,15	2,90	LC3	B
214	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,09	3,07	LC3	B
215	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	470,12	3,32	LC3	B
216	Ácido (2R,3R)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	432,13	2,74	LC3	C
217	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	400,15	3,02	LC3	B
218	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,12	3,20	LC3	B
219	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,19	3,40	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
220	Ácido 3-{{1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	414,18	3,12	LC3	B
221	Ácido 3-{{1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,14	3,22	LC3	B
222	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{{1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	438,08	3,10	LC3	B
223	Ácido 3-{{1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	488,08	3,29	LC3	B
224	Ácido 3-{{1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(4-etil-fenil)-propiónico	414,16	3,18	LC3	B
225	Ácido 3-{{1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	414,16	3,12	LC3	B
226	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{{1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	462,2	3,39	LC3	B
227	Ácido 3-{{1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico	454,06	3,29	LC3	B
228	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	414,16	2,89	LC3	B
229	Ácido 3-(3-benciloxi-fenil)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	476,21	3,32	LC3	C
230	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	395,15	2,77	LC3	B
231	Ácido 3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,14	3,14	LC3	B
232	Ácido 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	430,2	2,97	LC3	B
233	Ácido 3-(2-fluoro-fenil)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	388,14	2,87	LC3	B
234	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	434,14	3,07	LC3	B
235	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	434,17	3,05	LC3	B
236	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	388,16	2,90	LC3	B
237	Ácido (S)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	400,18	2,85	LC3	B
238	Ácido 3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,16	3,22	LC3	B
239	Ácido 3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	454,17	3,24	LC3	B
240	Ácido (2R,3R)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	416,17	2,72	LC3	C
241	Ácido (S)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,14	3,17	LC3	B
242	Ácido 3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{{1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil}-amino}-propiónico	464,22	3,35	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
243	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,13	3,09	LC3	B
244	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,11	3,04	LC3	B
245	Ácido 3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	472,11	3,22	LC3	B
246	Ácido 3-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	496,16	3,50	LC3	B
247	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,2	3,09	LC3	B
248	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,18	3,02	LC3	B
249	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	430,14	3,24	LC3	B
250	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	430,19	3,24	LC3	B
251	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,07	3,30	LC3	B
252	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-ciano-fenil)-propiónico	411,14	3,12	LC3	C
253	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	416,16	3,25	LC3	B
254	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,13	3,20	LC3	B
255	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	450,13	3,42	LC3	B
256	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,13	3,43	LC3	C
257	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,09	3,43	LC3	B
258	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	400,17	3,29	LC3	B
259	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,13	3,45	LC3	C
260	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,19	3,62	LC3	C
261	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	414,18	3,39	LC3	B
262	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,1	3,37	LC3	B
263	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	488,09	3,49	LC3	B
264	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-etil-fenil)-propiónico	414,18	3,43	LC3	B
265	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiónico	422,14	3,24	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
266	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico	454,09	3,52	LC3	B
267	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,16	3,65	LC3	C
268	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	387,13	2,37	LC3	C
269	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	417,13	2,87	LC3	C
270	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,05	3,30	LC3	B
271	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-ciano-fenil)-propiónico	411,12	3,15	LC3	C
272	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-ciano-fenil)-propiónico	411,13	3,10	LC3	C
273	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,16	3,29	LC3	C
274	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	416,14	3,27	LC3	C
275	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	450,11	3,45	LC3	C
276	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	404,13	3,22	LC3	C
277	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,06	3,49	LC3	B
278	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	416,15	3,18	LC3	C
279	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	404,12	3,24	LC3	C
280	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,1	3,35	LC3	C
281	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,07	3,42	LC3	B
282	Ácido (2R,3R)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	432,15	3,04	LC3	C
283	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,17	3,22	LC3	B
284	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	400,15	3,30	LC3	B
285	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,12	3,43	LC3	C
286	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,1	3,40	LC3	C
287	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	414,17	3,43	LC3	B
288	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,1	3,42	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
289	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	488,09	3,50	LC3	B
290	Ácido 3-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	512,14	3,77	LC3	C
291	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	414,17	3,40	LC3	B
292	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,15	3,37	LC3	B
293	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,13	3,25	LC3	C
294	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	478,18	3,60	LC3	C
295	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiónico	422,12	3,25	LC3	C
296	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,11	3,37	LC3	B
297	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico	454,07	3,49	LC3	B
298	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	387,14	2,42	LC3	C
299	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	417,14	2,92	LC3	C
300	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	414,16	3,07	LC3	B
301	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,13	3,24	LC3	B
302	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	448,08	3,17	LC3	B
303	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	395,16	3,02	LC3	C
304	Ácido 3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,29	LC3	B
305	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	395,17	2,97	LC3	B
306	Ácido 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	430,19	3,14	LC3	B
307	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	400,18	3,12	LC3	B
308	Ácido 3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,15	3,05	LC3	B
309	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	434,15	3,32	LC3	B
310	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	434,17	3,18	LC3	B
311	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,16	3,10	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
312	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,16	3,10	LC3	B
313	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,34	LC3	C
314	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,1	3,30	LC3	A
315	Ácido 3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	454,16	3,43	LC3	B
316	Ácido (2R,3R)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	416,18	2,89	LC3	C
317	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	384,19	3,17	LC3	B
318	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,32	LC3	B
319	Ácido 3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,22	3,52	LC3	B
320	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,13	3,29	LC3	B
321	Ácido 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,21	3,25	LC3	B
322	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,13	3,29	LC3	B
323	Ácido 3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	472,12	3,39	LC3	B
324	Ácido 3-(4-etil-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,2	3,32	LC3	B
325	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,2	3,27	LC3	B
326	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,18	3,24	LC3	B
327	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	446,23	3,42	LC3	B
328	Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,11	3,39	LC3	B
329	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,25	LC3	B
330	Ácido 3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	462,21	3,49	LC3	B
331	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,14	3,24	LC3	B
332	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,1	3,35	LC3	B
333	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,23	3,49	LC3	C
334	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	371,17	2,29	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
335	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	401,17	2,72	LC3	B
336	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	414,17	3,04	LC3	B
337	Ácido 3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	414,21	3,10	LC3	B
338	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,13	3,17	LC3	B
339	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	448,09	3,18	LC3	B
340	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	395,17	2,93	LC3	C
341	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	395,17	2,93	LC3	B
342	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	400,19	3,07	LC3	B
343	Ácido 3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,16	3,07	LC3	C
344	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	434,15	3,24	LC3	B
345	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	434,17	3,20	LC3	B
346	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,16	3,10	LC3	C
347	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,1	3,27	LC3	B
348	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	400,19	3,02	LC3	C
349	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,16	3,07	LC3	B
350	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,14	3,18	LC3	B
351	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,34	LC3	C
352	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,11	3,27	LC3	B
353	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	430,2	3,05	LC3	B
354	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	384,19	3,14	LC3	B
355	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,16	3,29	LC3	B
356	Ácido 3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,21	3,47	LC3	B
357	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,13	3,22	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
358	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,21	3,22	LC3	B
359	Ácido 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,21	3,27	LC3	C
360	Ácido 3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,16	3,35	LC3	B
361	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,13	3,20	LC3	B
362	Ácido 3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	472,13	3,35	LC3	B
363	Ácido 3-(4-etil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,2	3,27	LC3	B
364	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,19	3,17	LC3	B
365	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	446,22	3,42	LC3	B
366	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,16	3,04	LC3	B
367	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,16	3,22	LC3	B
368	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	406,15	3,07	LC3	B
369	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,14	3,18	LC3	B
370	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,11	3,39	LC3	B
371	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,22	3,47	LC3	B
372	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	371,17	2,22	LC3	C
373	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	396,22	3,05	LC3	B
374	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	382,21	2,93	LC3	B
375	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	416,16	3,24	LC3	B
376	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-m-tolil-propiónico	366,19	3,07	LC3	B
377	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	380,21	3,15	LC3	B
378	Ácido 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	380,21	3,22	LC3	B
379	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	432,22	2,99	LC3	B
380	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,15	3,14	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
381	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	413,17	2,87	LC3	B
382	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	418,19	2,93	LC3	B
383	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propiónico	448,21	3,00	LC3	B
384	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	482,21	3,42	LC3	B
385	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	474,17	3,25	LC3	A
386	Ácido 3-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	514,16	3,60	LC3	B
387	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	406,15	2,97	LC3	B
388	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	424,15	3,02	LC3	B
389	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	389,18	2,12	LC3	C
390	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	419,19	2,60	LC3	B
391	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,1	3,12	LC3	B
392	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	416,17	2,90	LC3	B
393	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	404,13	2,99	LC3	B
394	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,17	2,97	LC3	B
395	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	414,21	2,93	LC3	B
396	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,13	3,04	LC3	B
397	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	448,08	3,05	LC3	A
398	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	400,18	2,89	LC3	B
399	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,09	3,18	LC3	A
400	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,16	2,90	LC3	B
401	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,12	3,02	LC3	B
402	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,09	3,15	LC3	A
403	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	430,19	2,93	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
404	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	384,17	2,95	LC3	B
405	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,21	3,07	LC3	A
406	Ácido 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,2	3,14	LC3	B
407	Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,09	3,17	LC3	B
408	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,11	3,37	LC3	B
409	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	416,16	3,14	LC3	C
410	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-ciano-fenil)-propiónico	411,15	3,15	LC3	C
411	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	404,14	3,22	LC3	C
412	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,08	3,42	LC3	C
413	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	416,16	3,22	LC3	C
414	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	404,14	3,20	LC3	C
415	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,11	3,39	LC3	B
416	Ácido (2R,3R)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	432,15	3,02	LC3	C
417	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,17	3,25	LC3	B
418	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,15	3,45	LC3	C
419	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	414,19	3,39	LC3	B
420	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,16	3,35	LC3	B
421	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	462,2	3,59	LC3	B
422	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,12	3,18	LC3	B
423	Ácido (S)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	416,15	3,22	LC3	C
424	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	450,14	3,37	LC3	B
425	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,2	3,68	LC3	C
426	Ácido 3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	414,2	3,12	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
427	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	400,19	3,07	LC3	C
428	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,1	3,37	LC3	B
429	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	400,18	3,05	LC3	B
430	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,13	3,24	LC3	B
431	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	430,2	3,09	LC3	B
432	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	398,21	3,30	LC3	B
433	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	388,16	3,12	LC3	B
434	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	406,15	3,10	LC3	B
435	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	400,2	2,99	LC3	B
436	Ácido 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	430,21	3,09	LC3	C
437	Ácido 3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	462,22	3,47	LC3	B
438	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	401,18	2,70	LC3	B
439	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[[1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	463,13	3,06	LC8	B
440	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(5-hidroxi-1-piridin-3-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	429,17	2,66	LC8	C
441	Ácido 3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,19	3,04	LC3	B
442	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-fenoxi-fenil)-propiónico	444,23	3,42	LC3	C
443	Ácido 3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	438,14	3,25	LC3	B
444	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,11	3,22	LC3	A
445	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	366,2	3,09	LC3	B
446	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,15	3,02	LC3	B
447	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	420,18	3,07	LC3	B
448	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	465,2	2,89	LC3	B
449	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	436,19	3,04	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
450	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	468,14	3,20	LC3	B
451	Ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	424,16	2,99	LC3	B
452	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	474,14	3,37	LC3	B
453	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-propiónico	436,17	3,04	LC3	B
454	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	402,18	3,04	LC3	B
455	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,15	3,04	LC3	B
456	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	463,17	2,90	LC3	C
457	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	434,17	3,02	LC3	B
458	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,1	3,09	LC3	B
459	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	422,15	2,97	LC3	B
460	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,16	3,18	LC3	B
461	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,16	3,10	LC3	B
462	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	454,1	3,17	LC3	A
463	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	461,24 [(M-H) ⁻]	4,39	LC4	C
464	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	466,14	3,40	LC3	B
465	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	422,14	3,29	LC3	B
466	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,16	3,42	LC3	B
467	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometilsulfanil-fenil)-propiónico	486,13	3,50	LC3	C
468	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,19	3,32	LC3	B
469	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	434,17	3,32	LC3	B
470	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,11	3,32	LC3	B
471	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	466,13	3,40	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
472	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	422,14	3,25	LC3	C
473	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,13	3,42	LC3	C
474	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,12	3,27	LC3	B
475	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,15	3,00	LC3	B
476	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	450,15	3,22	LC3	B
477	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,17	3,12	LC3	B
478	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,19	3,02	LC3	A
479	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,12	3,14	LC3	A
480	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	384,21	2,97	LC3	B
481	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	445,34 [(M-H)]	2,87	LC4	B
482	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,2	3,18	LC3	B
483	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,14	3,22	LC3	B
484	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	450,18	3,27	LC3	B
485	Ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	406,17	3,10	LC3	B
486	Ácido 3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,17	3,49	LC3	B
487	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,19	3,18	LC3	B
488	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,12	3,32	LC3	B
489	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	384,21	3,20	LC3	B
490	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	447,22	2,95	LC3	C
491	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	450,16	3,24	LC3	B
492	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,19	3,22	LC3	B
493	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,08	3,29	LC3	B
494	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	384,19	3,14	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
495	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	404,13	3,12	LC3	B
496	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	432,14	3,20	LC3	B
497	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	384,2	3,09	LC3	B
498	Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,18	3,10	LC3	B
499	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	429,22	2,39	LC3	B
500	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	456,1	3,18	LC3	A
501	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	465,21	2,40	LC3	A
502	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,12	3,14	LC3	B
503	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	466,11	3,17	LC3	B
504	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-propiónico	434,16	3,00	LC3	B
505	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-propiónico	469,29 [(M-H) ⁻]	2,85	LC4	C
506	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	463,21	2,39	LC3	A
507	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,12	3,17	LC3	B
508	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,17	3,32	LC3	B
509	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	438,12	3,34	LC3	B
510	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,17	3,32	LC3	B
511	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	454,05 [(M-H) ⁻]	4,47	LC4	B
512	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	400,18	3,30	LC3	B
513	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	463,2	2,59	LC3	B
514	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	420,13	3,32	LC3	B
515	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	463,19	2,59	LC3	B
516	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,19	3,00	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
517	Ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	406,16	2,90	LC3	B
518	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-propiónico	453,32 [(M-H)]	3,26	LC4	C
519	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,14	2,95	LC3	B
520	Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	418,19	3,17	LC3	B
521	Ácido 3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	447,24	2,50	LC3	B
522	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,15	3,32	LC3	B
523	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,2	3,17	LC3	B
524	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	422,14	3,20	LC3	B
525	Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	418,16	3,17	LC3	C
526	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	384,17	3,15	LC3	B
527	Ácido 3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	447,19	2,45	LC3	B
528	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	404,11	3,10	LC3	B
529	(S)-3-[[1-(2-Fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propioniloximetil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico	498,21	3,65	LC3	
530	Éster metílico del ácido (R)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-fenil-butírico	398,17	3,32	LC3	
531	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-propiónico	477,13	2,99	LC8	B
532	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-o-tolil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	380,14	3,10	LC8	A
533	Ácido (S)-3-[(1-bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	380,14	3,07	LC8	B
534	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	380,14	3,29	LC8	A
535	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico	370,11	2,95	LC8	B
536	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-o-tolil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	460,18	3,14	LC8	A
537	Ácido (S)-3-[[5-hidroxi-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	434,11	2,86	LC8	B
538	Ácido 3-[(1-bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	460,17	3,12	LC8	B
539	Ácido 3-(2'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	462,11	3,21	LC8	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
540	Ácido 3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	496,08	3,25	LC8	B
541	Ácido 3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	480,11	3,21	LC8	B
542	Ácido 3-(2'-cloro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	480,1	3,14	LC8	A
543	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	478,14	3,30	LC8	B
544	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	460,15	3,37	LC8	C
545	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	458,12	3,20	LC8	C
546	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	450,09	2,95	LC8	B
547	Ácido 3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,1	2,80	LC8	C
548	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	450,08	3,02	LC8	C
549	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	458,16	3,17	LC8	C
550	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	437,13	2,40	LC8	B
551	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	476,15	3,12	LC8	B
552	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	468,09	2,90	LC8	B
553	Ácido 3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	418,09	2,74	LC8	B
554	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	468,06	2,94	LC8	C
555	Ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,1	2,84	LC8	B
556	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	476,14	3,09	LC8	C
557	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	453,12	2,40	LC8	B
558	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	492,13	3,15	LC8	B
559	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-propiónico	434,07	2,78	LC8	B
560	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	484,05	2,98	LC8	C
561	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-propiónico	418,08	2,88	LC8	B
562	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	492,13	3,12	LC8	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
563	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	419,11	2,46	LC8	C
564	Ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	384,13	2,91	LC8	B
565	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	421,2	2,57	LC8	C
566	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	439,18	2,48	LC8	C
567	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	484,09	2,93	LC8	C
568	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	455,16	2,54	LC8	C
569	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	514,08	3,16	LC8	B
570	Éster isopropílico del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	426,14	3,31	LC8	
571	Éster isopropílico del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	426,15	3,33	LC8	
572	Ácido (S)-3-[(1-ciclopentil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	358,15	2,89	LC8	B
573	Ácido (S)-3-[(1-ciclohexil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	372,15	2,99	LC8	A
574	Ácido 3-[(1-ciclopentil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	438,14	3,17	LC8	C
575	Ácido 3-[(1-ciclohexil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	452,14	3,27	LC8	C
576	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propiónico	514,09	3,28	LC8	B
577	Éster butílico del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	440,13	3,47	LC8	
578	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-pirazol-1-il-fenil)-propiónico	416,31 [(M-H)]	3,65	LC4	C
579	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propiónico	496,1	3,35	LC8	C
580	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-pirazol-1-il-fenil)-propiónico	452,08	2,69	LC8	B
581	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propiónico	530,06	3,32	LC8	C
582	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-pirazol-1-il-fenil)-propiónico	436,1	2,66	LC8	B
583	Ácido 3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	446,09	3,13	LC8	C
584	Ácido 3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	464,09	3,06	LC8	B
585	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,09	3,09	LC8	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
586	Ácido (S)-3-[[1-(3,5-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	402,1	3,04	LC8	B
587	Ácido 3-[[1-(3,5-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	482,11	3,31	LC8	C
588	Ácido (S)-3-[[1-(2,6-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	402,08	2,78	LC8	B
589	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	418,05	2,94	LC8	B
590	Ácido 3-[[1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	498,06	3,22	LC8	B
591	Ácido 3-(2'-cloro-bifenil-4-il)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	496,07	3,18	LC8	B
592	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-4-metil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	398,15	2,83	LC8	B
593	Ácido (S)-3-[[4-cloro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	432,13	3,17	LC8	B
594	Ácido (S)-3-[[4-bromo-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	476,06	3,19	LC8	A
595	Ácido (S)-3-[[4-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	416,13	2,63	LC5	A
596	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	434,03	3,23	LC8	A
597	Ácido 3-[[5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	443,16	2,46	LC8	B
598	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	461,13	2,42	LC8	A
599	Ácido (S)-3-[[1-(2,5-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	402,12	2,06	LC7	A
600	Ácido 3-[[5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propiónico	430,09	1,86	LC7	C
601	Ácido (S)-3-[[5-hidroxi-1-(3-sulfamoil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	445,12	1,89	LC7	B
602	Ácido (S)-3-[[5-hidroxi-1-(4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	445,12	1,88	LC7	C
603	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propiónico	448,08	1,83	LC7	C
604	Ácido 3-[[2-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-4-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	412,15	3,16	LC8	
605	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	412,13	1,91	LC7	C
606	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[[5-hidroxi-1-(3-sulfamoil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	523,39 [(M-H) ⁻]	3,94	LC4	B
607	Ácido (S)-3-[[5-hidroxi-1-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	444,14	1,93	LC7	C
608	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	414,12	2,20	LC6	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
609	Ácido (S)-3-[[1-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	398,15	2,26	LC6	A
610	Ácido (S)-3-[[1-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	416,15	2,20	LC6	A
611	Ácido (S)-3-[(1-terc-butil-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	360,11	2,25	LC6	B
612	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	438,17	2,35	LC6	A
613	5-((S)-2-Carboxi-1-o-tolil-etilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico	481,21	2,25	LC6	A
614	Ácido (S)-3-[[5-dimetilcarbamoiloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	455,17	2,15	LC6	A
615	Ácido (S)-3-[[5-dimetilcarbamoilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	469,15	2,99	LC3	A
616	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	495,17	3,07	LC3	A
617	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	442,25	3,20	LC3	A
618	Éster etílico del ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico				
619	5-((S)-2-Carboxi-1-o-tolil-etilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il éster del ácido piperidin-1-carboxílico	495,22	1,70	LC9	A
620	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(metil-fenil-carbamoiloxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	517,2	1,71	LC9	A
621	Ácido (S)-3-[(5-Etoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	394,18	1,69	LC9	A
622	Ácido (S)-3-[(5-ciclopropilmetoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	420,19	1,77	LC9	A
623	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	542,22	1,28	LC11	B
624	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-trifluorometil-benciloxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	542,31	3,89	LC3	B
625	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-feniloxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	488,35	3,70	LC3	A
626	Ácido (S)-3-[[5-ciclopentiloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	452,32	3,68	LC3	A
627	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(tetrahydro-piran-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	482,36	3,34	LC3	A
628	Ácido (S)-3-[[5-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-etoxi]-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	507,27	1,18	LC11	A
629	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	475,33	2,62	LC3	A
630	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-isopropoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	426,3	3,42	LC3	A
631	Ácido (S)-3-[[5-ciclohexiloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	466,35	3,85	LC3	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
632	Ácido (S)-3-[[5-(2,2-dimetil-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	454,35	3,80	LC3	A
633	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-isobutoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	440,31	3,65	LC3	NO DATA
634	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	456,31	3,54	LC3	A
635	Ácido (S)-3-[[5-(2-ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	499,26	3,42	LC3	A
636	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-fenil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	518,34	1,27	LC11	A
637	Ácido (S)-3-[[5-[2-(2-Etoxi-etoxi)-etoxi]-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	500,3	3,32	LC3	A
638	Ácido (S)-3-[[5-ciclohexilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	480,3	1,33	LC11	A
639	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	495,3	2,93	LC3	A
640	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	475,31	2,93	LC3	A
641	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-fluoro-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	444,26	3,39	LC3	A
642	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	468,27	3,24	LC3	A
643	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	479,24	3,30	LC3	A
644	Ácido (S)-3-[[5-(2,6-difluoro-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	510,26	3,60	LC3	A
645	Ácido (S)-3-[[5-(2,2-difluoro-ciclopropilmetoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	474,12	1,70	LC9	A
646	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	495,1	1,60	LC9	A
647	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	465,27	3,20	LC3	A
648	Ácido (S)-3-[[5-ciclobutoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	438,28	3,50	LC3	A
649	Ácido (S)-3-[[5-ciclobutilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	452,29	3,68	LC3	A
650	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(tetrahydro-furan-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	468,3	3,18	LC3	A
651	Ácido (S)-3-[[5-benciloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	474,28	3,65	LC3	A
652	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	481,29	1,40	LC9	A
653	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(tetrahydro-piran-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	482,31	3,47	LC3	A
654	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	481,21	1,42	LC9	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
655	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metoxi-benciloxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	504,3	3,65	LC3	A
656	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	478,26	1,53	LC9	
657	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	479,25	1,18	LC11	A
658	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	465,25	1,11	LC11	A
659	Ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	468,24	1,90	LC9	A
660	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hexiloxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	468,29	1,33	LC11	A
661	((S)-2-Carbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	397,19	3,67	LC12	
662	Ácido (S)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	412,19	1,60	LC9	A
663	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	468,23	1,57	LC9	A
664	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	416,14	1,57	LC9	A
665	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico	384,14	1,49	LC9	A
666	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	412,17	1,61	LC9	A
667	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	414,16	1,54	LC9	B
668	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	409,14	1,47	LC9	B
669	(S)-3-[[Ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	414,16	1,51	LC9	B
670	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	398,16	1,56	LC9	A
671	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	418,11	1,59	LC9	A
672	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	428,18	1,54	LC9	A
673	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	452,07	1,65	LC9	A
674	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	452,12	1,63	LC9	A
675	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	398,16	1,55	LC9	A
676	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	418,11	1,55	LC9	A
677	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	416,16	1,57	LC9	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
678	Ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,14	1,52	LC9	B
679	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	402,14	1,50	LC9	B
680	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	452,21	1,18	LC11	B
681	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	452,07	1,63	LC9	A
682	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	412,19	1,60	LC9	A
683	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	452,07	1,64	LC9	A
684	Ácido 3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	456,17	1,70	LC9	A
685	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico	424,18	1,63	LC9	A
686	Ácido 3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	452,22	1,73	LC9	A
687	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	454,2	1,66	LC9	B
688	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	449,18	1,61	LC9	A
689	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	454,19	1,63	LC9	B
690	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	438,2	1,69	LC9	A
691	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	458,15	1,71	LC9	B
692	Ácido 3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	468,22	1,67	LC9	A
693	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico	492,11	1,77	LC9	B
694	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	492,16	1,75	LC9	A
695	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	438,21	1,69	LC9	A
696	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	458,15	1,68	LC9	A
697	Ácido 3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	456,2	1,70	LC9	
698	Ácido 3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	442,24	1,21	LC11	B
699	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	442,23	1,21	LC11	B
700	Ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	482,18	1,67	LC9	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
701	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	492,16	1,72	LC9	B
702	Ácido (S)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	492,11	1,74	LC9	A
703	Ácido 3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	452,22	1,72	LC9	A
704	Ácido 3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	492,12	1,76	LC9	A
705	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-[[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	488,18	1,70	LC9	A
706	Ácido 3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	430,18	1,64	LC9	A
707	Ácido (S)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico	398,18	1,57	LC9	B
708	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	426,21	1,67	LC9	A
709	Ácido (S)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	428,19	1,60	LC9	B
710	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	423,21	1,14	LC11	B
711	Ácido (S)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	428,19	1,57	LC9	B
712	Ácido (S)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	412,22	1,20	LC11	A
713	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	432,14	1,21	LC11	A
714	Ácido 3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	442,23	1,19	LC11	A
715	Ácido (S)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	466,18	1,23	LC11	A
716	Ácido (S)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	412,16	1,60	LC9	A
717	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	432,14	1,20	LC11	A
718	Ácido 3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	430,21	1,20	LC11	A
719	Ácido 3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	416,19	1,18	LC11	B
720	Ácido (S)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	416,18	1,17	LC11	A
721	Ácido (S)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	466,21	1,21	LC11	B
722	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	466,17	1,23	LC11	A
723	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	426,23	1,22	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
724	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-[[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	461,64	1,20	LC11	A
725	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	446,15	1,22	LC11	A
726	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-fenil-propiónico	413,65	1,19	LC11	B
727	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	428,13	1,21	LC11	A
728	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	442,2	1,24	LC11	A
729	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	443,66	1,20	LC11	B
730	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-ciano-fenil)-propiónico	439,17	1,16	LC11	B
731	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	444,15	1,18	LC11	B
732	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	428,25	4,48	LC10	A
733	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	448,13	4,55	LC10	A
734	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	458,14	1,61	LC9	
735	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	482,08	1,72	LC9	B
736	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	428,13	1,63	LC9	A
737	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	448,1	1,64	LC9	A
738	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	446,12	1,66	LC9	A
739	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	432,11	1,61	LC9	B
740	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	432,1	1,60	LC9	
741	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	482,08	1,67	LC9	B
742	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	482,04	1,71	LC9	A
743	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	442,16	1,68	LC9	A
744	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	484,35	1,23	LC11	A
745	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico (3)	484,34	10,16	LC13	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
746	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico (3)	484,34	10,35	LC13	A
747	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico (3)	498,3	10,53	LC13	A
748	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico (3)	498,3	10,80	LC13	A
749	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	442,32	1,16	LC11	A
750	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	470,35	4,19	LC10	A
751	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	510,25	4,34	LC10	A
752	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	456,38	3,97	LC10	A
753	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico (3)	538,24	1,31	LC11	A
754	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico (3)	538,24	1,32	LC11	A
755	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	456,27	1,19	LC11	A
756	Ácido (S)-3-[[5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	484,32	1,26	LC11	A
757	Ácido (S)-3-[[5-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	482,31	1,24	LC11	A
758	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico (3)	518,28	1,29	LC11	A
759	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico (3)	518,3	1,30	LC11	A
760	Ácido (S)-3-[[5-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-etoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico (3)	468,31	1,20	LC11	A
761	Ácido (S)-3-[[5-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-etoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico (3)	468,31	1,21	LC11	A
762	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	538,17	1,31	LC11	A
763	Ácido (S)-3-[[5-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico (3)	482,23	1,24	LC11	A
764	Ácido (S)-3-[[5-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico (3)	482,21	1,24	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
765	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	484,36	10,01	LC14	A
766	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	484,28	1,26	LC11	A
767	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,3	1,14	LC11	A
768	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	488,35	1,11	LC11	A
769	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	530,34	1,25	LC11	A
770	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	484,24	1,26	LC11	A
771	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	502,34	1,27	LC11	A
772	Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	498,31	1,29	LC11	A
773	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	490,29	4,68	LC10	A
774	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	518,23	1,17	LC11	A
775	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,2	1,26	LC11	A
776	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	538,15	1,3	LC11	A
777	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	502,15	1,28	LC11	A
778	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	509,31	1,25	LC11	A
779	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	502,3	1,28	LC11	A
780	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	498,35	1,29	LC11	A
781	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	498,32	1,16	LC11	A
782	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	488,23	1,25	LC11	A
783	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	500,33	1,25	LC11	A
784	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	538,3	1,27	LC11	A
785	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,2	1,28	LC11	A
786	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	476,4	1,16	LC11	A
787	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	484,25	1,27	LC11	A
788	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	484,29	1,14	LC11	A
789	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	518,3	1,3	LC11	A
790	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	518,28	1,29	LC11	A
791	Ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	482,2	1,28	LC11	A
792	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	484,36	10,46	LC14	A
793	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,17	1,27	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
794	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,18	1,28	LC11	A
795	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,31	10,5	LC11	A
796	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	502,17	1,29	LC11	A
797	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,16	1,28	LC11	A
798	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	518,35	1,32	LC11	A
799	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	552,32	1,32	LC11	A
800	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	538,15	1,31	LC11	A
801	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	484,28	1,15	LC11	A
802	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	500,26	1,24	LC11	A
803	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	476,32	1,29	LC11	A
804	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	484,36	10,25	LC14	A
805	Ácido (S)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-m-tolil-propiónico	482,21	1,28	LC11	A
806	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	500,35	1,1	LC11	A
807	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	495,25	1,22	LC11	A
808	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	506,22	1,25	LC11	A
809	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,31	10,7	LC14	A
810	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	514,24	4,54	LC10	A
811	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	500,26	1,26	LC11	A
812	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	538,24	1,28	LC11	A
813	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	476,28	1,3	LC11	A
814	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico	450,25	1,26	LC11	A
815	Ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,18	1,29	LC11	A
816	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	538,2	1,31	LC11	A
817	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	506,28	1,25	LC11	A
818	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico	498,34	1,3	LC11	A
819	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	502,35	1,29	LC11	A
820	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	490,36	1,32	LC11	A
821	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico	484,37	1,12	LC11	A
822	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	500,34	1,12	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
823	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico	450,34	1,13	LC11	B
824	Ácido (1-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclopentil)-acético	448,36	1,11	LC11	B
825	Ácido (1-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclopentil)-acético	448,31	1,25	LC11	B
826	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico	484,3	1,25	LC11	B
827	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-fenil-propiónico	470,33	1,1	LC11	B
828	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	504,18	1,29	LC11	B
829	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico	484,24	1,26	LC11	B
830	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-2-fenil-propiónico	470,32	1,23	LC11	B
832	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-butírico	523,33	1,25	LC11	C
833	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	484,29	1,26	LC11	C
834	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-butírico	509,31	1,22	LC11	C
835	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	488,27	1,24	LC11	A
836	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-butírico	509,24	1,23	LC11	C
837	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico	484,34	1,25	LC11	C
838	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico	484,25	1,26	LC11	C
839	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	536,13	1,31	LC11	A
840	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	500,31	1,23	LC11	C
841	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico	450,33	1,26	LC11	C
842	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico	450,25	1,26	LC11	
843	Ácido (1-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-ciclopentil)-acético	448,23	1,25	LC11	
844	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	488,21	1,25	LC11	
845	Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	498,27	1,3	LC11	
846	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	488,22	1,25	LC11	
847	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	530,25	1,25	LC11	
848	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	500,25	1,24	LC11	
849	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	538,2	1,3	LC11	A
850	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	500,31	1,1	LC11	A
851	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico	464,29	4,56	LC11	
852	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-4-fenil-butírico	498,27	4,55	LC11	

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
853	Ácido (1-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-ciclopentil)-acético	462,31	1,29	LC11	
854	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	502,31	1,27	LC11	B
855	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	544,36	1,28	LC11	
856	Ácido (S)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	514,34	1,27	LC11	
857	Ácido (S)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-3-o-tolil-propiónico	484,36	10	LC14	A
858	Ácido (S)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-5-metil-hexanoico	450,35	1,13	LC11	
859	Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	498,37	1,16	LC11	A
860	Ácido (S)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-3-p-tolil-propiónico	484,34	1,13	LC11	A
861	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	504,27	1,13	LC11	>30
862	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	488,34	1,11	LC11	B
863	Ácido (S)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	538,31	1,14	LC11	
864	Ácido (S)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-4-fenil-butírico	484,37	1,12	LC11	
865	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	495,34	1,08	LC11	
866	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	530,34	1,12	LC11	
867	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-butírico	509,36	1,09	LC11	
868	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	506,32	1,12	LC11	
869	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	488,33	1,11	LC11	
870	Ácido (S)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-3-o-tolil-propiónico	484,38	1,13	LC11	A
871	Ácido 3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-5-metil-hexanoico	450,35	1,13	LC11	
872	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	488,33	1,24	LC11	B
873	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	504,31	1,26	LC11	
874	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	495,28	1,22	LC11	
875	Ácido (S)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	500,31	1,24	LC11	
876	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	488,3	1,25	LC11	
877	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	504,24	1,27	LC11	B
878	Ácido (S)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-5-metil-hexanoico	464,34	1,29	LC11	
879	Ácido (1-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-ciclopentil)-acético	462,31	1,29	LC11	
880	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	502,31	1,29	LC11	A
881	Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-([1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino)-propiónico	512,37	1,32	LC11	

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
883	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	502,3	1,29	LC11	A
884	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	544,35	1,29	LC11	A
885	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	514,24	4,54	LC11	
886	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-5-metil-hexanoico	464,36	1,31	LC11	
888	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	552,32	1,3	LC11	
889	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-butírico	523,33	1,26	LC11	
890	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	514,36	1,26	LC11	
891	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-fenil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	518,26	4,46	LC10	A

(1) Caracterización espectroscópica de masas; número másico observado del ión $[(M+H)^+]$, a menos que se especifique otra cosa

(2) Actividad inhibidora de catepsina A determinada en el ensayo farmacológico "actividad inhibidora de catepsina A" descrito más adelante. "A" significa un valor de CI_{50} menor de 0,1 μM , "B" significa un valor de CI_{50} entre 0,1 μM y 1 μM , "C" significa un valor de CI_{50} entre 1 μM y 30 μM .

(3) Los dos compuestos de los ejemplos 745 y 746; los dos compuestos de los ejemplos 747 y 748; los dos compuestos de los ejemplos 753 y 754; los dos compuestos de los ejemplos 758 y 759; los dos compuestos de los ejemplos 760 y 761; y los dos compuestos de los ejemplos 763 y 764, son cada uno dos compuestos diastereoméricos, siendo uno de ellos el diastereómero con configuración R en el resto alcohólico y siendo el otro de ellos el diastereómero con configuración S en el resto alcohólico (la estereoquímica en el resto alcohólico no se determinó; se asignó arbitrariamente la configuración R en el primer diastereómero eluido de la columna cromatográfica y la configuración S en el segundo diastereómero eluido de la columna cromatográfica).

Datos de 1H RMN ejemplares de los compuestos de ejemplo

Ejemplo 3

δ (ppm) = 2,75 (dd, 1H); 2,92 (dd, 1H); 3,75 (s, 3H); 5,35 (c, 1H); 5,85 (s, 1H); 6,85 (d, 2H); 7,3 (m, 3H); 7,5 (m, 2H); 7,75 (d, 2H); 8,5 (d, 1H)

Ejemplo 7

δ (ppm) = 1,25 (s, 9H); 2,0 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,75 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 5,35 (c, 1H); 5,8 (s, 1H); 6,7 (m, 1H); 7,05-7,3 (m, 6H); 8,5 (d, 1H)

Ejemplo 129

δ (ppm) = 2,4 (s, 3H); 2,7 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 3,9 (s, 3H); 5,6 (c, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,6 (m, 2H); 8,65 (d, 1H)

Ejemplo 523

δ (ppm) = 2,35 (s, 3H); 2,75 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 5,6 (c, 1H); 5,85 (s, 1H); 7,0 (t, 1H); 7,2 (c, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,8 (m, 2H); 8,65 (d, 1H)

Ejemplo 524

δ (ppm) = 2,7 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 5,7 (m, 1H); 5,85 (s, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,3-7,4 (m, 3H); 7,45 (m, 1H); 7,8 (m, 2H); 8,75 (d, 2H)

Ejemplo 534

δ (ppm) = 2,4 (s, 3H); 2,7 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 5,6 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,7 (d, 2H); 8,65 (d, 1H)

Ejemplo 548

δ (ppm) = 2,7 (dd, 1H); 2,85 (dd, 1H); 3,9 (s, 3H); 5,7 (m, 1H); 5,9 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,5 (t, 2H); 7,6 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,8 (d, 2H); 8,6 (d, 1H)

Ejemplo 564

δ (ppm) = 2,3 (s, 3H); 2,7 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 5,6 (m, 1H); 5,85 (s, 1H); 7,0 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,5 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 8,6 (d, 1H)

Ejemplo 585

5 δ (ppm) = 2,85 (dd, 1H); 3,0 (dd, 1H); 5,4 (c, 1H); 5,8 (s, 1H); 7,2-7,6 (m, 12H); 8,6 (d, 1H)

Ejemplo 597

δ (ppm) = 2,85 (dd, 1H); 3,0 (dd, 1H); 3,95 (s, 3H); 5,5 (c, 1H); 6,25 (s, 1H); 7,3-8,6 (varios m, 13H); 8,75 (d, 1H)

Ejemplo 603

10 δ (ppm) = 2,8 (dd, 1H); 3,0 (dd, 1H); 3,2 (s, 3H); 5,45 (c, 1H); 5,8 (s, 1H); 7,3 (t, 1H); 7,4 (t, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,6 (d, 2H); 7,85 (d, 2H); 8,75 (d, 1H)

Ejemplo 607

15 δ (ppm) = 2,4 (s, 3H); 2,6 (dd, 1H); 2,8 (dd, 1H); 5,6 (m, H); 5,8 (s, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,8 (m, 1H); 7,9 (m, 1H); 8,1 (m, 1H); 8,6 (d, 1H)

Ejemplo 618

20 δ (ppm) = 1,05 (t, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,8 (dd, 1H); 2,95 (dd, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,0 (c, 2H); 5,5 (c, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,55 (m, 2H); 8,7 (d, 1H)

Ejemplo 672

25 δ (ppm) = 2,4 (s, 3H); 2,7 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 3,7 (s, 3H); 3,9 (s, 3H); 5,6 (c, 1H); 6,2 (s, 1H); 6,7 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,45 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 8,55 (d, 1H)

Ejemplo 680

δ (ppm) = 3,0 (m, 2H); 3,9 (s, 3H); 5,8 (m, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,5-7,7 (m, 4H); 7,8 (m, 1H); 8,9 (d, 1H)

Ejemplo 682

30 δ (ppm) = 2,2 (s, 3H); 2,3 (s, 3H); 2,65 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 3,9 (s, 3H); 5,7 (c, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,0 (m, 2H); 7,3 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 8,6 (d, 1H)

Ejemplo 684

35 δ (ppm) = 0,3 (m, 2H); 0,5 (m, 2H); 1,2 (m, 1H); 2,3 (s, 3H); 2,75 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 4,0 (d, 2H); 5,6 (c, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 8,75 (d, 1H)

Ejemplo 690

40 δ (ppm) = 0,3 (m, 2H); 0,5 (m, 2H); 1,2 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,7 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 4,0 (d, 2H); 5,3 (c, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 8,6 (d, 2H)

Ejemplo 700

45 δ (ppm) = 1,1 (s, 9H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 5,25 (s, 2H); 5,6 (c, 1H); 6,1 (s, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,55-7,7 (m, 2H); 8,7 (d, 1H)

Ejemplo 744

δ (ppm) = 0,8 (s, 9H); 2,45 (s, 3H); 2,7 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 3,9 (m, 1H); 4,2 (m, 1H); 4,9 (m, 1H); 5,6 (c, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,55 (m, 2H); 8,65 (d, 1H)

Ejemplo 751

50 δ (ppm) = 1,05 (s, 6H); 2,65 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 3,9 (s, 2H); 5,7 (m, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,3-7,6 (m, 7H); 8,8 (d, 1H)

Ejemplo 757

55 δ (ppm) = 0,1-0,25 (m, 3H); 0,3 (m, 1H); 0,7 (m, 1H); 1,05 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,7 (dd, 1H); 2,9 (m, 1H); 3,9 (m, 2H); 5,6 (m, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,1 (m, 3H); 7,35 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,6 (m, 2H); 8,6 (d, 1H)

Ejemplo 758

60 δ (ppm) = 0,8 (s, 9H); 1,05 (s, 3H); 2,65 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,1 (d, 1H); 5,75 (m, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,3-7,6 (m, 8H); 8,8 (d, 1H)

Ejemplo 759

δ (ppm) = 0,8 (s, 9H); 1,0 (s, 3H); 2,65 (dd, 1H); 2,9 (m, 1H); 4,0 (d, 1H); 4,1 (d, 1H); 5,75 (m, 1H); 6,25 (s, 1H); 7,25-7,6 (m, 8H); 8,8 (d, 1H)

Ejemplo 762

δ (ppm) = 0,7 (t, 6H); 1,3 (m, 4H); 2,65 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 3,9 (s, 2H); 5,7 (m, 1H); 6,2 (s, 1H); 7,3-7,6 (m, 7H); 8,85 (d, 1H)

Ensayos farmacológicos

a) Actividad Inhibidora de Catepsina A

Se activó proteolíticamente catepsina A humana recombinante (restos 29-480, con un marcador C-terminal 10-His; R&D Systems, # 1049-SE) con catepsina L humana recombinante (R&D Systems, # 952-CY). En resumen, la catepsina A se incubó a 10 μ g/ml con catepsina L a 1 μ g/ml en tampón de activación (ácido 2-(morfolin-4-il)-etanosulfónico (MES) 25 mM, pH 6,0, que contenía ditiotreitolo (DTT) 5 mM) durante 15 min a 37 °C. Después se detuvo la actividad de la catepsina L mediante la adición del inhibidor de cisteína proteasa E-64 (N-(trans-epoxisuccinil)-L-leucina-4-guanidinobutilamida; Sigma-Aldrich, # E3132; disuelto en tampón de activación/DMSO) hasta una concentración final de 10 μ M.

La catepsina A activada se diluyó en tampón de ensayo (MES 20 mM, pH 5,5, que contenía DTT 5 mM) y se mezcló con el compuesto de ensayo (disuelto en tampón de ensayo que contenía DMSO al 3% (v/v)) o, en los experimentos de control, con el vehículo en una placa de ensayo múltiple. Después de la incubación durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió a la muestra, como sustrato, bradisinina que llevaba un marcador [®]Bodipy FL (4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-propionil) N-terminal (JPT Peptide Technologies GmbH; disuelto en tampón de ensayo). La concentración final de catepsina A fue de 833 ng/ml y la concentración final de bradisinina marcada 2 μ M. Después de la incubación durante 15 min a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de tampón de detención (ácido 2-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il)-etanosulfónico 130 mM, pH 7,4, que contenía [®]Triton X-100 al 0,013% (v/v), Reactivo de Recubrimiento 3 al 0,13% (Caliper Life Sciences), DMSO al 6,5% y ebelactona B 20 μ M (Sigma, # E0886)).

Después se separaron el sustrato no escindido y el producto por una electroforesis capilar de microfluidos en un LabChip[®] 3000 Drug Discovery System (12-Sipper-Chip; Caliper Life Sciences) y se cuantificaron por la determinación de las áreas de los picos respectivas. La renovación del sustrato se calculó dividiendo el área del pico de producto por la suma de las áreas de los picos de sustrato y producto, y por lo tanto se cuantifica la actividad de la enzima y el efecto inhibidor del compuesto de ensayo. A partir del porcentaje de inhibición de la actividad de la catepsina A observado con el compuesto de ensayo a varias concentraciones, se calculó la concentración inhibidora CI_{50} , es decir la conversión que realiza una inhibición de 50% de la actividad enzimática. Los valores de CI_{50} de diversos compuestos de ejemplo se proporcionan en la Tabla 1, donde "A" significa un valor de CI_{50} menor de 0,1 μ M, "B" significa un valor de CI_{50} entre 0,1 μ M y 1 μ M, y "C" significa un valor de CI_{50} entre 1 μ M y 30 μ M.

B) Actividad antihipertrófica y renoprotectora *in vivo*

La actividad farmacológica *in vivo* de los compuestos de la invención se puede investigar, por ejemplo, en el modelo de ratas sensibles a sal de DOCA con nefrectomía unilateral. En síntesis, en este modelo se practica una nefrectomía unilateral del riñón izquierdo (UNX) en ratas Sprague Dawley de 150 g a 200 g de peso corporal. Después de la cirugía, como también al comienzo de cada una de las semanas siguientes, se administran 30 mg/kg de peso corporal de DOCA (acetato de desoxicorticosterona) a las ratas por inyección subcutánea. A las ratas nefrectomizadas tratadas con DOCA se les suministra agua potable que contiene 1% de cloruro de sodio (ratas UNX/DOCA). Las ratas UNX/DOCA presentan hipertensión arterial, disfunción endotelial, hipertrofia de miocardio y fibrosis, como también disfunción renal. En el grupo de ensayo (Ensayo UNX/DOCA) y en el grupo placebo (Placebo UNX/DOCA), que consiste en ratas UNX/DOCA aleatorizadas, las ratas se tratan por sonda oral en dos administraciones a las 6 a.m. y a las 6 p.m. de dosis diarias del compuesto de ensayo (por ejemplo 10 mg/kg de peso corporal disuelto en vehículo) o con vehículo solamente, respectivamente. En un grupo de control (control), que consiste en animales que no han sido sometidos a administración de UNX y DOCA, los animales reciben agua potable normal y se tratan con vehículo solamente. Después de cinco semanas de tratamiento, se miden la presión arterial sistólica (SBP) y la frecuencia cardíaca (HR) de forma no invasiva mediante el método del manguito de cola. Para la determinación de albuminuria y creatinina, se recogen 24 h de orina en jaulas metabólicas. La función endotelial se evalúa en cortes anulares de la aorta torácica, como se describió previamente (W. Linz et al., JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). Como medida de la hipertrofia y fibrosis de miocardio, se determinan el peso del corazón, el peso ventricular izquierdo y la relación de hidroxiprolina y prolina en los corazones resecados.

Tabla 2: Actividad inhibidora CI_{50} de catepsina A

Ejemplo	Nombre del compuesto	CI_{50} de CAT-A (μ M)
---------	----------------------	-------------------------------

Ejemplo	Nombre del compuesto	Cl ₅₀ de CAT-A (μM)
129	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	0,041249
135	Ácido (S)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	0,210567
221	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,322137
385	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,060742
418	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	5,287222
441	Ácido 3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,513333
443	Ácido 3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,220464
444	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,083052
445	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	0,129975
446	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,120455
447	3-[[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino]-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	0,114465
448	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,883729
449	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	0,175869
450	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,408735
451	Ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,232875
452	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,138677
453	Ácido 3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-propiónico	0,248853
454	Ácido (S)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	0,185593
455	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,154288
457	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	0,170335
458	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,2227
459	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	0,128099
460	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,117776
461	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,150702
462	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	0,080429
463	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	11,052896

Ejemplo	Nombre del compuesto	Cl ₅₀ de CAT-A (μM)
464	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	0,27418
465	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	0,738351
466	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,561884
467	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-trifluorometilsulfanil-fenil)-propiónico	2,24854
468	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,279829
469	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	0,860051
470	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,398363
471	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	0,486287
472	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	4,087942
473	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	1,726107
474	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,206959
475	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,136696
492	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,175259
493	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,245667
494	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,142178
495	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,213013
496	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,166522
497	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,145434
498	Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,142545
499	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	0,147004
500	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,086296
502	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,116138
503	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	0,391391
504	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-propiónico	0,123363

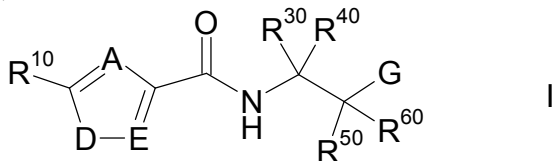
Ejemplo	Nombre del compuesto	Cl ₅₀ de CAT-A (μM)
505	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-propiónico	29,754902
506	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	0,05236
507	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,160998
508	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,136863
509	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,100369
510	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,175019
511	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	0,101707
512	Ácido (S)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	0,155051
513	Ácido 3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	0,194548
514	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,303517
515	Ácido 3-[[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	0,238394
516	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,10191
525	Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	1,505027
526	Ácido (S)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	0,357948
527	Ácido 3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	0,152264
528	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,413048
545	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	1,112898
546	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,532645
547	Ácido 3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	1,388069
548	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	7,759644
549	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	13,812548
550	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	0,635486
551	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	0,352071
552	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,323441
553	Ácido 3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-	0,732366

Ejemplo	Nombre del compuesto	Cl ₅₀ de CAT-A (μM)
	amino}-propiónico	
554	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	1,843808
555	Ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,238578
556	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	8,652812
557	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	0,839178
558	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	0,699161
559	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-propiónico	0,731295
560	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	7,623283
561	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-propiónico	0,265803
562	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	4,493781
563	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	1,74027
564	Ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,458522
565	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	5,022589
566	Ácido 3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	2,986143
567	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	1,062689
568	Ácido 3-[[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	2,354354
745	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	0,004703
747	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	0,014724
748	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	0,002558
753	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,3449
758	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,01742
766	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	0,000692
768	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,00115
771	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,00197

Ejemplo	Nombre del compuesto	Cl ₅₀ de CAT-A (μM)
803	Ácido 3-ciclohexil-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-propiónico	0,0267
860	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-p-tolil-propiónico	0,0761
870	Ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico	0,076

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o su sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos,



en el que

A se elige entre la serie que consiste en C(R¹) y N;

D se elige entre la serie que consiste en N(R²);

E se elige entre la serie que consiste en C(R³) y N;

G se elige entre la serie que consiste en R⁷¹-O-C(O)-, R⁷²-N(R⁷³)-C(O)-, NC- y tetrazol-5-ilo;

R¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), Ar, HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

R² se elige entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-C_sH_{2s}- y Ar-C_sH_{2s}-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R³ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

R¹⁰ se elige entre la serie que consiste en R¹¹-O-, R¹²-N(R¹³)-C(O)-O- y Het²-C(O)-O-;

R¹¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, R¹⁴, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar y Het³;

R¹² y R¹³ se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, R¹⁵ y Ar;

R¹⁴ es alquilo (C₁-C₁₀) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar, Het¹, Het³, NC-, H₂N-C(O)-, alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)-, di(alquil (C₁-C₄))N-C(O)-, Het¹-C(O)-, alquil (C₁-C₄)-C(O)-NH- y alquil (C₁-C₄)-S(O)_m-;

R¹⁵ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil (C₁-C₆)-O-;

R¹⁶ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO-, alquil (C₁-C₄)-O- y NC-;

R³⁰ se elige entre la serie que consiste en R³¹, cicloalquilo (C₃-C₇), R³²-C_uH_{2u}- y Het³-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R³¹ es alquilo (C₁-C₁₀) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;

R³² se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil (C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil (C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil (C₁-C₄))N-S(O)₂-, H₂N-, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, Het¹, alquil (C₁-C₄)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C₁-C₄)-S(O)₂-NH- y NC-;

R³³ se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el

heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, alquil (C₁-C₄)-NH-S(O)₂-, di(alquil (C₁-C₄))N-S(O)₂- y NC-;

5 R⁴⁰ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₄);

o R³⁰ y R⁴⁰ juntos son (CH₂)_x que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes, donde x es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

10 R⁵⁰ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), HO- y alquil (C₁-C₆)-O-;

R⁶⁰ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₆);

15 o R⁵⁰ y R⁶⁰ juntos son (CH₂)_y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C₁-C₄) iguales o diferentes, donde y es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R⁷¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₈) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en alquil (C₁-C₆)-O- y alquil (C₁-C₆)-C(O)-O-;

20 R⁷² y R⁷³ se eligen, independientemente uno de otro, de la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₂);

25 Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂- y NC-;

30 Het¹, independientemente de cualquier otro grupo Het¹, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo a través del cual está unido Het¹ y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-, alquil (C₁-C₄)-O-, oxo y NC-;

35 Het² es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo a través del cual está unido Het² y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO- y alquil (C₁-C₄)-O-;

40 Het³, independientemente de cualquier otro grupo Het³, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo;

m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2;

50 en donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);

55 en donde todos los grupos alquilo, C₈H₂₈, C₁₀H₂₀, (CH₂)_x y (CH₂)_y, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

2. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que E es N.

60 3. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

65 A se elige entre la serie que consiste en C(R¹) y N;

D es N(R²);

E es N;

R¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₄);

R² es Ar-C_sH_{2s}-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2.

4. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹⁰ es R¹¹-O-.

5. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³⁰ es R³²-C_uH_{2u}- donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1.

6. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

G se elige entre la serie que consiste en R⁷¹-O-C(O)- y R⁷²-N(R⁷³)-C(O)-;

R³⁰ es R³²-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;

R³² se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, alquil (C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil (C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, alquil (C₁-C₆)-NH-, di(alquil (C₁-C₆))N-, Het¹ y NC-;

R³³ se elige entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m- y NC-;

R⁴⁰ es hidrógeno;

R⁵⁰ es hidrógeno;

R⁶⁰ es hidrógeno.

7. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que

A se elige entre la serie que consiste en C(R¹) y N;

D es N(R²);

E se elige entre la serie que consiste en C(R³) y N;

G se elige entre la serie que consiste en R⁷¹-O-C(O)- y R⁷²-N(R⁷³)-C(O)-;

R¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆), HO- y alquil (C₁-C₆)-O-;

R² se elige entre la serie que consiste en alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-C_sH_{2s}- y Ar-C_sH_{2s}-, donde s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R³ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₆) y alquil (C₁-C₆)-O-;

R¹⁰ se elige entre la serie que consiste en R¹¹-O-, R¹²-N(R¹³)-C(O)-O- y Het²-C(O)-O-;

R¹¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, R¹⁴, cicloalquilo (C₃-C₇) y Het³;

R¹² y R¹³ se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno, R¹⁵ y Ar;

R¹⁴ es alquilo (C₁-C₁₀) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar, Het¹, Het³, NC-, H₂N-C(O)-, alquil (C₁-C₄)-NH-C(O)-, di(alquil (C₁-C₄))N-C(O)- y Het¹-C(O)-;

R¹⁵ es alquilo (C₁-C₆);

R¹⁶ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO- y alquil (C₁-C₄)-O-;

R³⁰ se elige entre la serie que consiste en cicloalquilo (C₃-C₇), R³²-C_uH_{2u}- y Het³-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R³² se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil (C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, di(alquil (C₁-C₄))N-S(O)₂-, H₂N-, di(alquil (C₁-C₆))N-, Het¹, alquil (C₁-C₄)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- y NC-;

R³³ se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en

- halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), HO-, alquil (C₁-C₆)-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, H₂N-S(O)₂-, di(alquil (C₁-C₄))N-S(O)₂- y NC-;
- R⁴⁰ es hidrógeno;
- R⁵⁰ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y HO-;
- 5 R⁶⁰ es hidrógeno;
- R⁷¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₈) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en alquil (C₁-C₆)-O- y alquil (C₁-C₆)-C(O)-O-;
- R⁷² y R⁷³ se seleccionan, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₂);
- 10 Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-O-,
- 15 -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m- y NC-;
- Het¹, independientemente de cualquier otro grupo Het¹, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het¹ y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes
- 20 elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO-, alquil (C₁-C₄)-O-, oxo y NC-;
- Het² es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het² y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), HO- y alquil (C₁-C₄)-O-;
- 25 Het³, independientemente de cualquier otro grupo Het³, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C₁-C₄) y oxo;
- 30 m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero seleccionado entre la serie que consiste en 0, 1 y 2;
- donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C₁-C₄);
- donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, (CH₂)_x y (CH₂)_y, independientemente entre sí, e independientemente
- 35 de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.
8. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a
- 40 7, en el que
- A es C(R¹);
- D es N(R²);
- E es N;
- R¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C₁-C₄);
- 45 R² es Ar-C_sH_{2s}-, donde s es 0;
- R¹⁰ es R¹¹-O-;
- R¹¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y R¹⁴;
- R¹⁴ es alquilo (C₁-C₁₀) que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO-, R¹⁶-O-, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar, Het¹, di(alquil (C₁-C₄))N- y Het¹-C(O)-;
- 50 R¹⁶ es alquilo (C₁-C₆) que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en HO- y alquil (C₁-C₄)-O-;
- R³⁰ es R³²-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1;
- R³² se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que
- 55 comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), R³³, alquil (C₁-C₆)-O-, R³³-O-, R³³-alquil (C₁-C₄)-O-, -O-CH₂-O-, -O-CF₂-O-, alquil (C₁-C₆)-S(O)_m-, di(alquil (C₁-C₆))N-, Het¹ y NC-;
- R³³ se elige entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con uno,
- 60 dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-O-, alquil (C₁-C₄)-S(O)_m- y NC-;
- R⁴⁰ es hidrógeno;
- R⁵⁰ es hidrógeno;
- R⁶⁰ es hidrógeno;
- 65 R⁷¹ se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C₁-C₈) que está opcionalmente sustituido con un

sustituyente elegidos entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_6)-O- y alquilo (C_1-C_6)-C(O)-O-;

R^{72} y R^{73} se seleccionan, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2);

Ar se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente

5 sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)-O-, alquilo (C_1-C_6)-S(O)_m- y NC-;

Het¹, independientemente de cualquier otro grupo Het¹, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno en el anillo a través del cual está unido Het¹ y

10 opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo;

m, independientemente de cualquier otro número m, es un número entero seleccionado entre la serie que consiste en 0, 1 y 2;

15 donde todos los grupos cicloalquilo, independientemente entre sí, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4);

donde todos los grupos alquilo, C_8H_{18} y $C_{10}H_{22}$, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

9. Un compuesto de la fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente

20 aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, elegido entre

ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,

ácido 3-[(3-terc-butoxi-fenil)-3-[(1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

ácido 3-[(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

25 ácido 3-[(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[(1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

ácido (S)-3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico,

ácido 3-[(1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico,

30 ácido 3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico,

ácido 3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propiónico,

ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

ácido 3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico,

ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,

35 ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

ácido 3-[(5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico,

ácido (S)-3-[(5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-m-tolil-propiónico,

ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

40 ácido (S)-3-[(5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

ácido (S)-3-[(5-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

45 ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

50 ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico,

ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

55 ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico,

ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico,

ácido (S)-3-[(1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico,

ácido (S)-3-[(5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico,

60 ácido (S)-3-[(5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico,

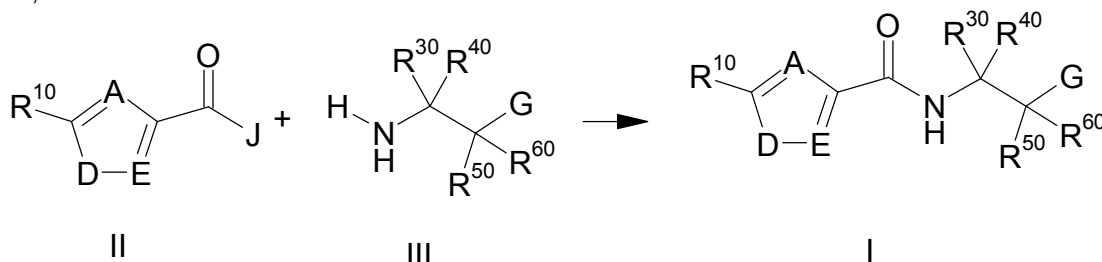
ácido (S)-3-[(1-(2-cloro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico, y

ácido (S)-3-[(1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-fenil-propiónico.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las

65

reivindicaciones 1 a 9, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III,



donde los grupos A, D, E, G, R^{10} , R^{30} , R^{40} , R^{50} y R^{60} en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor, y el grupo J en el compuesto de la fórmula II es HO-, alquil (C_1 - C_4)-O- o halógeno.

11. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para su uso como un producto farmacéutico.

12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, hipertrofia cardíaca, enfermedades cardíacas valvulares, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, reestenosis, trastornos de permeabilidad vascular, tratamiento de edema, trombosis, artritis reumatoide, osteoartritis, insuficiencia renal, fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas, enfermedades fibróticas, dolor, lesión de isquemia o reperfusión o enfermedades neurodegenerativas, o para cardioprotección o renoprotección o como un diurético (tratamiento individual o junto con diuréticos establecidos)

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (S)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino]-3-o-tolil-propiónico, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.