

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 762**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)

**C07D 231/16** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2007 E 07777120 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2018371**

54 Título: **Aminas primarias y sus derivados como moduladores del receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con este**

30 Prioridad:

**18.05.2006 US 801799 P**

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

**28.05.2015**

73 Titular/es:

**ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
6154 Nancy Ridge Drive  
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**TEEGARDEN, BRADLEY;  
CHAPMAN, DENNIS;  
CHOI, JUYI;  
FEICHTINGER, KONRAD;  
HAN, SANGDON;  
JAYAKUMAR, HONNAPPA;  
TRAN, THUY-ANH;  
XU, JINGDONG y  
ZOU, NING**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 536 762 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

Aminas primarias y sus derivados como moduladores del receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con este

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a determinados compuestos de Fórmula (Ia) y a sus composiciones farmacéuticas que modulan la actividad del receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas se dirigen a métodos útiles en el tratamiento de la agregación plaquetaria, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación atrial, formación de coágulos sanguíneos, asma o sus síntomas, agitación o uno de sus síntomas, trastornos del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o por NOS, trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia por NOS y trastornos relacionados, trastornos del sueño, trastornos relacionados con la diabetes, leucoencefalopatía progresiva multifocal y similares.

10

15

La presente invención se refiere también a los métodos para el tratamiento del receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> asociado a trastornos junto con otros agentes farmacéuticos administrados por separado o juntos.

20

**Antecedentes de la invención****Receptores acoplados a la proteína G**

Los receptores acoplados a la proteína G comparten un motivo estructural común. Todos estos receptores tienen siete secuencias de entre 22 a 24 aminoácidos hidrófobos que forman siete hélices alfa, cada uno de los cuales se extienden sobre la membrana. Las hélices transmembrana se unen mediante hebras de aminoácidos que tienen un bucle más grande entre la cuarta y la quinta hélice transmembrana en el lado extracelular de la membrana. Otro bucle más grande, compuesto principalmente por aminoácidos hidrófilos, une las hélices transmembrana cinco y seis en el lado intracelular de la membrana. El extremo carboxi del receptor se dispone intracelularmente con el extremo amino en el espacio extracelular. Se piensa que el bucle une las hélices cinco y seis, así como, el extremo carboxi, interactúa con la proteína G. Actualmente, Gq, Gs, Gi y Go son proteínas G que se han identificado.

25

30

En condiciones fisiológicas, los receptores acoplados a la proteína G se encuentran en la membrana celular en equilibrio entre dos estados o conformaciones diferentes: un estado "inactivo" y un estado "activo". Un receptor en un estado inactivo no puede unirse a la ruta de transducción intracelular para producir una respuesta biológica. Cambiar la conformación del receptor al estado activo permite la unión a la ruta de transducción y produce una respuesta biológica.

35

Un receptor se puede estabilizar en un estado activo mediante un ligando endógeno o un ligando de un agonista exógeno. Recientes descubrimientos tales como, incluyendo, pero sin limitarse a, modificaciones en la secuencia de los aminoácidos del receptor proporcionan medios diferentes a los ligandos para estabilizar la conformación del estado activo. Estos medios estabilizan eficazmente el receptor en un estado activo estimulando el efecto de unión del ligando al receptor. La estabilización mediante dichos medios independientes de ligando se denomina "activación constitutiva del receptor".

40

45

**Receptores de la serotonina**

Los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) son una clase importante de receptores acoplados a la proteína G. La serotonina se piensa que juega un papel en los procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria, sueño, termorregulación, el estado de ánimo, actividad motora, dolor, comportamientos sexuales y agresivos, el apetito, regulación neurodegenerativa, y ritmos biológicos. No resulta sorprendente, que la serotonina esté unida a dolencias patofisiológicas tales como la ansiedad, depresión, trastornos obsesivos compulsivos, esquizofrenia, suicidio, autismo, migraña, emesis, alcoholismo, y trastornos neurodegenerativos. Con respecto a las soluciones para tratamientos antipsicóticos centradas en los receptores de la serotonina, estos tipos de agentes terapéuticos pueden dividirse generalmente en dos clases, los "típicos" y los "atípicos." Ambos tienen efectos antipsicóticos, pero los típicos incluyen también efectos secundarios concomitantes relacionados con las funciones motoras (síndromes extrapiramidales, *por ejemplo*, relamerse los labios, balanceo de la lengua, movimiento locomotor, etc.). Dichos efectos secundarios se piensa que están asociados con los compuestos que interactúan con otros receptores, tales como el receptor de la dopamina D<sub>2</sub> humana en la ruta nigro-estriatal. Por tanto, se prefiere un tratamiento atípico. El haloperidol se considera un antipsicótico típico, y clozapina se considera un antipsicótico atípico.

50

55

60

Los receptores de la serotonina se dividen en siete subfamilias, denominadas 5-HT<sub>1</sub>, a 5-HT<sub>7</sub>, inclusive. Estas subfamilias se dividen además en subtipos. Por ejemplo, la subfamilia 5-HT<sub>2</sub> se divide en tres subtipos de receptores: 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, y 5-HT<sub>2C</sub>. El receptor 5-HT<sub>2C</sub> humano se aisló y clonó por primera vez en 1987, y el receptor de 5-HT<sub>2A</sub> humano se aisló y clonó por primera vez en 1990. Se cree que estos dos receptores son el sitio de acción de los fármacos alucinógenos. Adicionalmente, los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> se cree que son útiles en

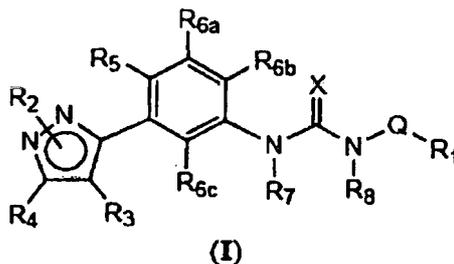
65

el tratamiento de la depresión, ansiedad, psicosis, y trastornos de la alimentación.

La patente de los EE.UU. N° 4.985.352 describe el aislamiento, caracterización, y la expresión de un clon de ADNc funcional que codifica el receptor de 5-HT<sub>1C</sub> completo humano (conocido ahora como receptor de 5-HT<sub>2C</sub>). Las patentes de los EE.UU con números 5.661.024 y 6.541.209 describen el aislamiento, caracterización, y expresión de un clon de ADNc funcional que codifica el receptor de 5-HT<sub>2A</sub> completo humano.

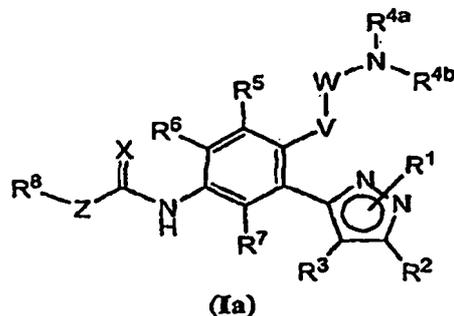
Se ha notificado que las mutaciones de las formas endógenas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de rata y 5-HT<sub>2C</sub> de rata conducen a la activación constitutiva de estos receptores (5-HT<sub>2A</sub>: Casey, C. et al. (1996) Society for Neuroscience Abstracts, 22:699,10, a partir de ahora en el presente documento "Casey"; 5-HT<sub>2C</sub>: Herrick-Davis, K., y Teitler, M. (1996) Society for Neuroscience Abstracts, 22:699,18, a partir de ahora en el presente documento "Herrick-Davis 1"; y Herrick-Davis, K. et al., (1997) J. Neurochemistry 69(3): 1138, a partir de ahora en el presente documento "Herrick-Davis-2"). Casey describe una mutación del resto cisteína en la posición 322 del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> a lisina (C322K), glutamina (C322Q), y arginina (C322R) que conduce según se informa a la activación constitutiva. Herrick-Davis 1 y Herrick-Davis 2 describen mutaciones del resto serina en la posición 312 del receptor de 5-HT<sub>2C</sub> de rata para fenilalanina (S312F) y lisina (S312K), que conduce según se informa a la activación constitutiva.

El documento WO 2005/012254 A1 describe compuestos de la siguiente fórmula que modulan la actividad del receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. Los compuestos son útiles en la profilaxis o el tratamiento de la agregación plaquetaria, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación atrial, reducción del riesgo de formación de coágulos sanguíneos, asma o sus síntomas, agitación o uno de sus síntomas, trastornos del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maníaco, psicosis orgánica o por NOS, trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia por NOS y trastornos relacionados, y trastornos del sueño, trastornos del sueño, trastornos relacionados con la diabetes y similares.



### 30 Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención está relacionado a determinados compuestos como se muestran en la Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos; en la que:

X es O o S;

V es O o NH;

W es alquileno C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, oxo e imino, en el que el alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>;

Z es alquileno C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carboxi, ciano, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno y oxo; o Z está ausente;

- R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;
- R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilureílo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, tiol, nitro y sulfonamida;
- R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, heteroarilo y fenilo; y en el que cada uno de los grupos alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroarilo y fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-4</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquilureílo C<sub>1-4</sub>, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-6</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, haloalquiltio C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, nitro y sulfonamida;
- R<sup>4a</sup> es H;
- R<sup>4b</sup> es H, o un grupo monovalente lábil metabólicamente; o
- R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup>, junto con el nitrógeno al que están ambos enlazados, forman un grupo divalente lábil metabólicamente;
- R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilureílo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, heterociclilo, hidroxilo, tiol, y nitro; y
- R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilureílo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxi y fenilo, en el que el alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, heteroarilo, heterociclilo, fenilo, y fenoxi, y cada sustituyente está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilureílo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, heterociclilo, hidroxilo, tiol y nitro.
- 40 Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- Se describen también en el presente documento métodos para modular la actividad de un receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> poniendo en contacto el receptor con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una de sus composiciones farmacéuticas.
- Se describen también métodos para tratar un trastorno asociado con 5-HT<sub>2A</sub> en un individuo que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una de sus composiciones farmacéuticas.
- Se describen también métodos para tratar un trastorno asociado al receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> en un individuo, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en el que R<sup>4b</sup> es un grupo monovalente metabólicamente lábil.
- Se describen también en el presente documento métodos para tratar un trastorno asociado a un receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> en un individuo que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco en el que el profármaco experimenta una conversión a un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son ambos H y la conversión tiene lugar en el cuerpo del individuo.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para preparar una composición que comprenden premezclar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.
- Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la producción de

un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub>.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante tratamiento.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado con 5-HT<sub>2A</sub>, como se describe en el presente documento, en el cuerpo humano o animal mediante tratamiento.

Estos y otros aspectos de la invención descritos en el presente documento se mostrarán con mayor detalle a medida que se desarrolla la divulgación de la patente.

### Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra el esquema sintético general para la preparación de compuestos intermedios de la presente invención. La Figura 1 muestra un método de acoplamiento general entre un ácido pirazol borónico y un triflato de arilo, se entiende que también pueden usarse métodos de acoplamiento similares conocidos en la técnica, y puede usarse un haluro, tal como, I, Br o Cl, en lugar del triflato.

La **Figura 2** muestra el esquema sintético general para la preparación de compuestos intermedios de la presente invención, en el que "V" es oxígeno. La Figura 2 muestra un método de acoplamiento general entre un ácido pirazol borónico y un haluro de fenilo usando métodos de acoplamiento conocidos en la técnica, tales como acoplamiento de Suzuki, y similares. La Figura 2 muestra además el uso de grupos protectores ortogonales para el oxígeno (V = O) y el nitrógeno. Después de la reacción de acoplamiento, el grupo protector de fenol se retira y pueden introducirse una diversidad de grupos -W-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>. Posteriormente, el grupo protector de alquilamida puede hidrolizarse para proporcionar el intermedio de amina de la presente invención.

La **Figura 3** muestra el esquema sintético general para la preparación de compuestos intermedios de la presente invención. La Figura 3 ilustra métodos generales para introducir una diversidad de halógenos en compuestos de la invención. Se entiende que estas reacciones de halogenación también pueden realizarse más adelante en la síntesis, por ejemplo como la última etapa.

La **Figura 4** muestra el esquema sintético general para la preparación de compuestos intermedios de la presente invención. La Figura 4 muestra las reacciones generales, tales como, alquilación y reacciones del tipo Mitsunobu, para introducir el grupo -W- NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

La **Figura 5** muestra el esquema sintético general para la preparación de compuestos de la presente invención. La Figura 5 muestra las reacciones de acoplamiento generales del intermedio de amino con ácidos carboxílicos, haluros de acilo, y similares.

La **Figura 6** muestra el esquema sintético general para la preparación de intermedios y compuestos de la presente invención. La Figura 6 ilustra los métodos generales para preparar pirazoles de la presente invención usando hidrazinas sustituidas y no sustituidas.

La **Figura 7** muestra el esquema sintético general para la preparación de compuestos de la invención en los que el grupo -W-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> se introduce en la última o últimas etapas. La Figura 7 muestra las reacciones generales, tales como, alquilación y reacciones del tipo Mitsunobu, para introducir el grupo -W-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>.

La **Figura 8** muestra el esquema sintético general para la preparación de compuestos de la invención en los que V es NH en la Fórmula (Ia) y el grupo -W-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> se introduce en la última o últimas etapas. La Figura 8 muestra las reacciones generales, tales como, reacciones de alquilación, para introducir el grupo -W-NR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>, en el que V es NH.

### Definiciones

Para claridad y consistencia, las siguientes definiciones se usarán a lo largo del presente documento de patente.

El término "**agonistas**" se referirá a restos que interactúan y activan el receptor, tales como el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, e inician una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, cuando restos activan la respuesta intracelular tras la unión al receptor, o mejoran la unión GTP a membranas.

El término "antagonista" pretende referirse a restos que se enlazan de forma competitiva al receptor en el mismo sitio que agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y pueden así pueden inhibir las respuestas intracelulares por agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular basal en ausencia de un agonista o agonista parcial.

La expresión "**contacto o poner en contacto**" pretende significar, reunir los restos indicados, tanto en un sistema *in vitro* como un sistema *in vivo*. Por tanto, "poner en contacto" un receptor de 5HT<sub>2A</sub> con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, preferentemente un ser humano, que tenga un receptor de 5HT<sub>2A</sub>, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la invención en una muestra que contenga una preparación celular o más purificada que contenga un receptor de 5HT<sub>2A</sub>.



más grupos protectores especializados no tóxicos utilizados de manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, la hipótesis del "profármaco" se utiliza para facilitar la absorción oral. Se proporciona una discusión completa en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

La expresión "**grupo divalente lábil metabólicamente**" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier grupo que comprende  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  junto con el nitrógeno al que están enlazados y después de administración de un compuesto que contiene el grupo, se convierte *in vivo* en un compuesto de Fórmula (Ia) en la que  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  son ambos H. La conversión del "segundo grupo lábil metabólicamente" puede ser mediante procesos metabólicos y/o químicos y puede suceder en una etapa o a lo largo de una serie de dos o más etapas. Los ejemplos representativos de un "grupo divalente lábil metabólicamente" incluyen, pero sin limitación, cuando  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  junto con el nitrógeno al que están ambos enlazados forman un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo  $C_{1-6}$ , aciloxi  $C_{1-4}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquilcarboxamida  $C_{1-6}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , alquilsulfonamida  $C_{1-6}$ , alquilsulfinilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , alquiltio  $C_{1-6}$ , alquileireílo  $C_{1-6}$ , amino, alquilamino  $C_{1-6}$ , dialquilamino  $C_{2-8}$ , carbo-alcoxi  $C_{1-6}$ , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , dialquilcarboxamida  $C_{2-8}$ , dialquilsulfonamida  $C_{2-8}$ , halógeno, haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalquil  $C_{1-6}$ -sulfinilo, haloalquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , haloalquiltio  $C_{1-6}$ , hidroxilo, tiol, nitro, oxo, fenilo, tiooxo, y sulfonamida (tal como, morfolin-4-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, y similares). Los grupos ilustrados son ejemplares, no exhaustivos, y un experto en la materia podría preparar otras variedades conocidas de grupos. En algunos casos, un "grupo divalente lábil metabólicamente" (es decir, relacionado a cuando  $R^{4a}$  y  $R^{4b}$  junto con el nitrógeno al que están ambos enlazados) puede servir para mejorar la eficacia o seguridad a través de una biodisponibilidad oral mejorada, o semivida farmacodinámica, etc.

Se pretende que la expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**" signifique la cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que estimula la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano que es deseada por un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

- (1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, evitar una enfermedad, dolencia o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, dolencia o trastorno pero que no ha experimentado o mostrado la patología o sintomatología de la enfermedad,
- (2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, dolencia o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, dolencia o trastorno (es decir., detener el desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología), y
- (3) Mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, dolencia o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, dolencia o trastorno (es decir., invertir la patología y/o la sintomatología).

#### Grupo químico, resto o radical:

El término que sucede directamente al grupo químico que termina con "C", seguido directamente de un número en subíndice o un intervalo de números en subíndice se refiere al número de carbonos asociados con el grupo químico. Por ejemplo, el término " $C_{1-6}$ " en el grupo químico "alquilo  $C_{1-6}$ " se refiere a un grupo alquilo que contiene uno, dos, tres, cuatro, cinco, o seis carbonos, y todos los isómeros posibles.

La expresión "acilo  $C_{1-12}$ " indica un radical alquilo  $C_{1-12}$  unido a un carbonilo, en el que alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento, algunas realizaciones son cuando acilo es acilo  $C_{1-6}$ , algunas realizaciones son cuando acilo es acilo  $C_{1-5}$ ; algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, acetilo, propionilo, n-butanoílo, *iso*-butanoílo, *sec*-butanoílo, *t*-butanoílo (es decir, pivaloílo), pentanoílo y similares.

La expresión "**aciloxi  $C_{1-12}$** " indica un radical acilo unido a un átomo de oxígeno, en el que acilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento; algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi  $C_{1-11}$ , algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi  $C_{1-10}$ , algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi  $C_{1-8}$ , algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi  $C_{1-6}$ , algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi  $C_{1-5}$ , algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi  $C_{1-4}$ , algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi  $C_{10-12}$ , algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi  $C_{8-10}$ . Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, *sec*-butanoiloxi, *t*-butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, heptanoiloxi, octanoiloxi, nonanoiloxi, decanoiloxi, undecanoiloxi, dodecanoiloxi y similares.

La expresión "**alquenilo  $C_{2-6}$** " indica un radical que contiene de 2 a 6 carbonos, en el que está presente al menos un doble enlace carbono-carbono, algunas realizaciones son de 2 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 2 a 3 carbonos, algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Ambos isómeros *E* y *Z* están abarcados por el término "**alquenilo**". Además, el término "**alquenilo**" incluye di- y tri-alqueniilos. Por consiguiente, si más de un doble enlace está presente, entonces los enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o una mezcla de *E* y *Z*. Los ejemplos de un alquenilo

incluyen, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexanilo, 2,4-hexadienilo y similares.

5 La expresión "**alcoxi C<sub>1-6</sub>**" como se usa en el presente documento indica un radical alquilo, como se define en el presente documento, unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, *t*-butoxi, *iso*-butoxi, sec-butoxi y similares.

La expresión "**alcoxicarbonilamino C<sub>1-6</sub>**" indica el grupo representado por la fórmula:



en la que alquilo C<sub>1-6</sub> tiene la misma definición que se encuentra en el presente documento. Los ejemplos de alcoxicarbonilamino C<sub>1-6</sub> incluyen metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, *tert*-butoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, y similares.

15 La expresión "**alquilo C<sub>1-8</sub>**" indica un radical de carbono lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 6 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones son 1 o 2 carbonos. Los ejemplos de un alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, sec-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo, *t*-pentilo, neo-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 2-metilbutilo [es decir, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], n-hexilo y similares.

20 La expresión "**alquilcarboxamido C<sub>1-6</sub>**" o "**alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>**" indica un solo grupo alquilo C<sub>1-6</sub> unido al nitrógeno de un grupo amida, en la que alquilo tiene la misma definición que se encuentra en el presente documento. El alquilcarboxamido C<sub>1-6</sub> puede representarse mediante lo siguiente:



Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-n-propilcarboxamida, *N*-*iso*-propilcarboxamida, *N*-n-butilcarboxamida, *N*-sec-butilcarboxamida, *N*-*iso*-butilcarboxamida, *N*-*t*-butilcarboxamida y similares.

30 La expresión "**alquileo C<sub>1-4</sub>**" se refiere a un grupo divalente C<sub>1-4</sub> lineal que contiene de 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 3 carbonos, algunas realizaciones son de 1 a 2 carbonos. En algunas realizaciones, alquileo se refiere a, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y similares.

35 La expresión "**alquilsulfínico C<sub>1-6</sub>**" indica un radical alquilo C<sub>1-6</sub> unido a un radical sulfóxido de la fórmula: -S(O)- en la que el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfínico, etilsulfínico, n-propilsulfínico, *iso*-propilsulfínico, n-butilsulfínico, sec-butilsulfínico, *iso*-butilsulfínico, *t*-butilsulfínico, y similares.

40 La expresión "**alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>**" se refiere a los grupos que se muestran más adelante:



en los que alquilo C<sub>1-6</sub> tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento.

45 La expresión "**alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>**" indica un radical alquilo C<sub>1-6</sub> unido a un radical sulfona de la fórmula: -S(O)<sub>2</sub>-, en la que el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *t*-butilsulfonilo, y similares.

50 La expresión "**alquiltio C<sub>1-6</sub>**" indica un radical alquilo C<sub>1-6</sub> unido a un sulfuro de la fórmula: -S- en la que el radical alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilsulfanilo (es decir, CH<sub>3</sub>S-), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, *iso*-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, *iso*-butilsulfanilo, *t*-butilsulfanilo, y similares.

La expresión "**alquiltiocarboxamida C<sub>1-6</sub>**" indica una tioamida de las siguientes fórmulas:



5 en las que alquilo C<sub>1-4</sub> tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento.

La expresión "**alquilureilo C<sub>1-6</sub>**" indica el grupo de la fórmula: -NC(O)N- en la que uno o ambos de los nitrógenos están sustituidos con el grupos alquilo C<sub>1-6</sub> igual o diferente, en el que el alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos de un alquilureilo incluyen, pero sin limitación, CH<sub>3</sub>NHC(O)NH-, NH<sub>2</sub>C(O)NCH<sub>3</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)NH-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)NH-, -(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC(O)NCH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)NH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)NCH<sub>3</sub>-, y similares.

La expresión "**alquinilo C<sub>2-6</sub>**" indica un radical que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono, algunas realizaciones son de 2 a 4 carbonos, algunas realizaciones son de 2 a 3 carbonos, algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. El término "**alquinilo**" incluye di- y tri-inas.

El término "**amino**" indica el grupo NH<sub>2</sub>.

La expresión "**alquilamino C<sub>1-6</sub>**" indica un radical alquilo unido a un radical amino, en el que el radical alquilo tiene el mismo significado que se ha descrito en el presente documento. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, *t*-butilamino, y similares. Algunas realizaciones son "**alquilamino C<sub>1-2</sub>**".

El término "**arilo**" indica un sistema de anillo mono o bicíclico de 6 a 12 miembros que contiene únicamente átomos de carbono, en el que al menos un anillo es aromático. Los ejemplos incluyen fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo, indan-4-ilo, nafta-1-ilo, naft-2-ilo, y similares.

El término "**arilalquilo**" define un alquileo C<sub>1-4</sub>, tal como -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y similares, que está adicionalmente sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de un "arilalquilo" incluyen bencilo, fenetileno y similares.

El término "**arilcarboxamido**" indica un solo grupo arilo unido al nitrógeno de un grupo amida, en el que arilo tiene la misma definición que se encuentra en el presente documento. El ejemplo es *N*-fenilcarboxamida.

El término "**arilureilo**" indica el grupo NC(O)N-, en el que uno de los nitrógenos está sustituido con un arilo.

El término "**bencilo**" indica el grupo -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

El término "**bicíclico**" se refiere a dos grupos cicloalquilo C<sub>4-7</sub> que comparten dos carbonos de anillos, formando así un anillo condensado o puentado. Los ejemplos de bicíclicos incluyen, pero sin limitación, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo, y similares.

La expresión "**carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>**" se refiere a un éster de alquilo C<sub>1-6</sub> de un ácido carboxílico, en el que el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, carbometoxi, carboetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-*iso*-butoxi, carbo-*t*-butoxi, carbo-*n*-pentoxi, carbo-*iso*-pentoxi, carbo-*t*-pentoxi, carbo-*neo*-pentoxi, carbo-*n*-hexiloxi, y similares.

El término "**carboxamida**" se refiere al grupo -CONH<sub>2</sub>.

El término "**carboxi**" o "**carboxilo**" indica el grupo -CO<sub>2</sub>H; también denominado un grupo de ácido carboxílico.

El término "**ciano**" indica el grupo -CN.

La expresión "**cicloalquenilo C<sub>4-7</sub>**" indica un radical de anillo no aromático que contiene de 4 a 7 carbonos y al menos un doble enlace; algunas realizaciones contienen de 4 a 6 carbonos; algunas realizaciones contienen de 4 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

La expresión "**cicloalquilo C<sub>3-10</sub>**" indica un radical de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene de 3 a 8

carbonos; algunas realizaciones contienen de 3 a 7 carbonos; algunas realizaciones contienen de 3 a 6 carbonos; algunas realizaciones contienen de 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contiene de 5 a 7 carbonos; algunas realizaciones contienen de 3 a 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo, y similares.

5 La expresión "**cicloalquilcarbonilo C<sub>3-7</sub>**" indica un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, como se describe en el presente documento, enlazado al carbono de un grupo carbonilo (es decir, -C(=O)-). Los ejemplos del grupo cicloalquilcarbonilo C<sub>3-7</sub> incluyen, pero sin limitación, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, y similares.

10 La expresión "**cicloalquileo C<sub>3-6</sub>**" se refiere a un radical cicloalquilo divalente, en el que el cicloalquilo es como se define en el presente documento, que contiene de 3 a 6 carbonos; algunas realizaciones contienen de 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen de 3 a 4 carbonos. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub> tiene los dos grupos de enlace en el mismo carbono del anillo, por ejemplo:

1,1-ciclopropilo



15 En algunas realizaciones, el grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub> tiene los dos grupos de enlace en carbonos del anillo diferentes. Se entiende que cuando los dos grupos del grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub> están en carbonos del anillo diferentes, estos pueden ser *cis* o *trans* o mezclas de los mismos, con respecto el uno del otro.

20 La expresión "**dialquilamino C<sub>2-8</sub>**" indica un amino sustituido con dos de los radicales alquilo C<sub>1-4</sub> iguales o diferentes, en los que el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Algunos ejemplos incluyen, pero sin limitación, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares. Algunas realizaciones son "**dialquilamino C<sub>2-4</sub>**".

25 La expresión "**dialquilcarboxamido C<sub>2-8</sub>**" o "**dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>**" indica dos radicales alquilo, que son iguales o diferentes, unidos a un grupo amida, en el que el alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Un dialquilcarboxamido C<sub>2-8</sub> puede representarse mediante los siguientes grupos:



30 en los que C<sub>1-4</sub> tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos de una dialquilcarboxamida incluyen, pero sin limitación, *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida, y similares.

35 La expresión "**dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>**" se refiere a una de los siguientes grupos que se muestran a continuación:



40 en los que C<sub>1-4</sub> tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento, por ejemplo, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, y similares.

45 La expresión "**dialquiltiocarboxamido C<sub>2-8</sub>**" o "**dialquiltiocarboxamida C<sub>2-8</sub>**" indica dos radicales alquilo, que son iguales o diferentes, unidos a un grupo tioamida, en el que el alquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Un dialquiltiocarboxamido C<sub>2-8</sub> o dialquiltiocarboxamida C<sub>2-8</sub> pueden representarse mediante los siguientes grupos:



Los ejemplos de una dialquiltiocarboxamida, pero sin limitación, *N,N*-dimiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida y similares.

5

El término "**formilo**" se refiere al grupo -CHO.

La expresión "**haloalcoxi C<sub>1-6</sub>**" indica un haloalquilo C<sub>1-6</sub>, como se define en el presente documento, que está unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

10

La expresión "**haloalquilo C<sub>1-6</sub>**" indica un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, definido en el presente documento, en el que el alquilo está sustituido con, de uno halógeno hasta totalmente sustituido y un haloalquilo C<sub>1-6</sub> totalmente sustituido puede representarse por la fórmula C<sub>n</sub>L<sub>2n+1</sub>, en la que L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; cuando está presente más de un halógeno, entonces estos pueden ser iguales o diferentes y seleccionarse entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I, en algunas realizaciones, el halógeno es F. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

15

La expresión "**haloalquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>**" indica un grupo alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, definido en el presente documento, en el que el alquilo está sustituido con, de un halógeno hasta totalmente sustituido representado por la fórmula C<sub>n</sub>L<sub>2n+1</sub>, en la que L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Cuando está presente más de un halógeno, estos pueden ser iguales o diferentes y seleccionarse entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I, preferentemente F.

20

La expresión "**haloalquilsulfínilo C<sub>1-6</sub>**" indica un radical haloalquilo C<sub>1-6</sub> unido a un grupo sulfóxido de la fórmula: -S(O)-, en la que el radical haloalquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, trifluorometilsulfínilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfínilo, 2,2-difluoroetilsulfínilo y similares.

25

La expresión "**haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>**" indica un radical haloalquilo C<sub>1-6</sub> unido a un grupo sulfona de la fórmula: -S(O)<sub>2</sub>-, en la que haloalquilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo y similares.

30

La expresión "**haloalquiltio C<sub>1-6</sub>**" indica un radical haloalquilo C<sub>1-6</sub> unido directamente a un azufre, en el que el haloalquilo tiene el mismo significado que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, trifluorometiltio (es decir, CF<sub>3</sub>S-, también denominado trifluorometilsulfanilo), 1,1-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y similares. El término "**halógeno**" o "**halo**" indica un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

35

El término "**heteroarilo**" indica un sistema de anillo mono o bicíclico de 6 a 12 miembros, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo y al menos un átomo del anillo es aromático. Los ejemplos de un heteroátomo incluyen, O, S, N y similares. En algunas realizaciones, N está opcionalmente sustituido, por ejemplo, H, o alquilo C<sub>1-4</sub>. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1H-bencimidazolilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolilo, indolilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, benzo[1.3]dioxol-5-ilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 2,3-dihidro-benzofurano-7-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, y similares. Otros ejemplos incluyen, pero sin limitación, los de la TABLA 1, TABLA 2, y similares.

45

El término "**heterobicíclico**" indica un anillo bicíclico no aromático, como se describe en el presente documento, en el que 1, 2, o 3 carbonos del anillo están reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre, pero sin limitación, el grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, y NH, en el que el nitrógeno puede estar opcionalmente sustituido, y 1 o 2 carbonos del anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo o tiooxo, formando así juntos un grupo carbonilo o tiocarbonilo, respectivamente. Los ejemplos de un grupo heterobicíclico incluyen, pero sin limitación, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 7-aza-biciclo[2.2.1]hept-7-ilo, y similares.

50

El término "**heterocíclico**" indica un sistema de anillos no aromático, monocíclico o bicíclico, de 3 a 12 miembros, en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo. En algunas realizaciones, el heteroátomo se selecciona entre, pero sin limitación, el grupo que consiste en O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NH, en el que la N del heterocíclico puede estar opcionalmente sustituida como se describe en el presente documento, en algunas realizaciones, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con acilo C<sub>1-4</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>, y los átomos de carbono del anillo opcionalmente sustituidos con oxo o un tiooxo, formando así un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El grupo heterocíclico puede estar enlazado en cualquier átomo del anillo disponible, por ejemplo, un carbono del anillo, un nitrógeno del anillo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heterocíclico es un anillo que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros. Los ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen, pero sin limitación, aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo,

60

piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperazin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo, tiomorfolin-4-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, octahidro-quinolin-1-ilo, octahidro-isoquinolin-2-ilo, y similares.

5 El término "**hidroxilo**" se refiere al grupo -OH.

El término "**nitro**" se refiere al grupo -NO<sub>2</sub>.

10 Como se usa en el presente documento, el término "**oxo**" se refiere al sustituyente =O, por consiguiente, cuando un carbono está sustituido con un grupo oxo, el nuevo grupo resultante de la unión de carbono y oxo es un grupo carbonilo.

El término "**fenoxi**" se refiere al grupo C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O-.

15 El término "**fenilo**" se refiere al grupo C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-.

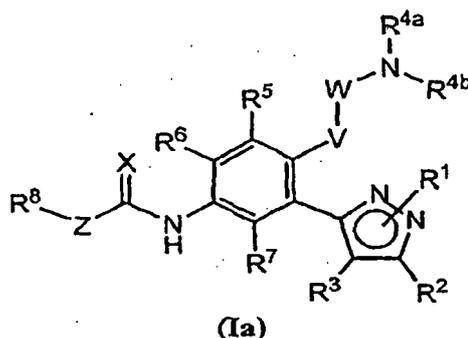
La expresión "**ácido sulfónico**" se refiere al grupo -SO<sub>3</sub>H.

20 El término "**tiol**" indica el grupo -SH.

#### Compuestos de la invención:

Un aspecto de la presente invención se refiere a determinados compuestos según se muestran en la Fórmula (Ia):

25



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de los mismos; en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>4b</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, V, W, X, y Z tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, *supra e infra*.

30 Un aspecto de la presente invención se refiere a determinados compuestos según se muestran en la Fórmula (Ia), en la que:

R<sup>4a</sup> es H; y

35 R<sup>4b</sup> es H, acilo C<sub>1-12</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, o C(=O)O-arilo, en el que el acilo C<sub>1-12</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, y -C(=O)O-arilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, halógeno, nitro, y fenilo;

40 o R<sup>4b</sup> es -C(=O)OCR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>OC(=O)R<sup>c</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia), como se describe en el presente documento, que están aislados.

45 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ia), como se describe en el presente documento, que están aislados fuera del cuerpo de un individuo.

En algunas realizaciones, algunos compuestos de Fórmula (Ia) tienen una pureza de más de aproximadamente 0,1 %, aproximadamente un 1 %, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 45 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 55 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 98 %, o aproximadamente 99 %.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula **(Ia)**, como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o N-óxido del mismo.

Se apreciará que determinadas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que se describen, por brevedad, en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones que están relacionadas con los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , V, W, X, Z, etc.) contenidas dentro de las fórmulas químicas genéricas descritas en el presente documento [por ejemplo, **(Ia)**, **(Ic)**, **(Ie)**, etc.] están abarcadas específicamente por la presente invención exactamente como si se describieran explícitamente, siempre que tales combinaciones abarquen compuestos que sean compuestos estables (es decir, compuestos que puedan aislarse, caracterizarse y someterse a ensayo de actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen tales variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en el presente documento, también están abarcadas específicamente por la presente invención, exactamente como si cada una de tales subcombinaciones de grupos químicos y subcombinaciones de usos e indicaciones médicas se describieran explícitamente en el presente documento.

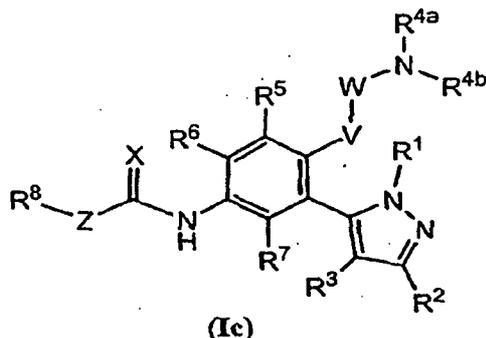
Como se usa en el presente documento, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico está reemplazado por un sustituyente o grupo distinto de hidrógeno, el sustituyente o grupo distinto de hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, entonces se entiende que este grupo está sustituido adicionalmente con otro sustituyente o grupo. En el presente documento, cuando un grupo químico está "sustituido", este puede tener hasta la valencia total de sustitución; por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 sustituyentes y similares. Del mismo modo, "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a, la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente permitidos por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo, estos pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol, y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante una sustitución adecuada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas están dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios y/o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

Se entiende y aprecia que los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales, y por tanto pueden existir como enantiómeros y/o diaestereómeros. Se entiende que la invención se extiende a, y abarca, todos estos enantiómeros, diaestereómeros y mezclas de los mismos, incluyendo, pero sin limitación, racematos. Por consiguiente, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de la presente invención que son enantiómeros R. Además, algunas realizaciones de la presente invención se refieren a compuestos de la presente invención que son enantiómeros S. En ejemplos en los que está presente más de un centro quiral, por tanto, algunas realizaciones de la presente invención incluyen compuestos que son enantiómeros *RS* o *SR*. En realizaciones adicionales, algunos compuestos de la presente invención son enantiómeros *RR* o *SS*. Se entiende que algunos compuestos de la presente invención están destinados a representar todos los enantiómeros posibles y mezclas de los mismos, exactamente como si como si se hubiera nombrado individualmente con la estructura proporcionada, a menos que se indique o muestre lo contrario.

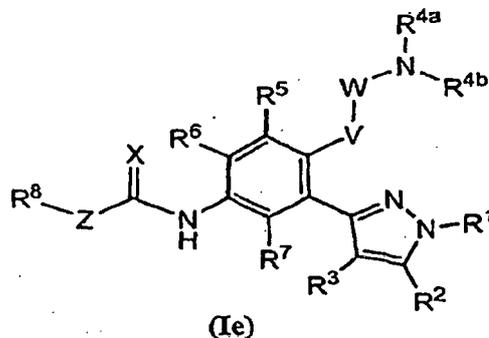
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a determinados compuestos como se muestran en la Fórmula **(Ic)**:



en la que cada variable en la Fórmula **(Ic)** tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, *supra*

e *infra*.

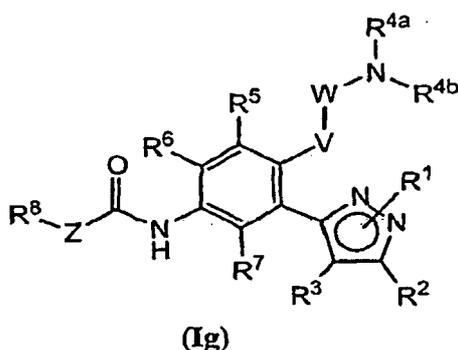
Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a determinados compuestos como se muestran en la Fórmula (Ie):



5 en la que cada variable en la Fórmula (Ie) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, X es O.

10 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a determinados compuestos como se muestran en la Fórmula (Ig):

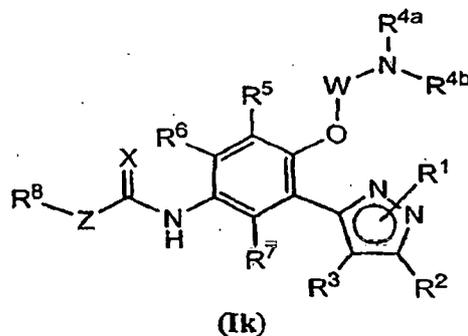


15 en la que cada variable en la Fórmula (Ig) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, X es S.

En algunas realizaciones, V es O.

20 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a determinados compuestos como se muestran en la Fórmula (Ik):



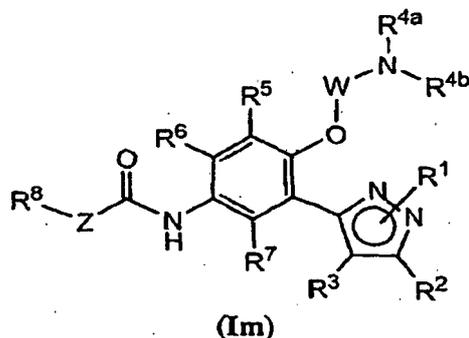
25 en la que cada variable en la Fórmula (Ik) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, V es NH.

En algunas realizaciones, X es O y V es O.

30 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a determinados compuestos como se muestran en la

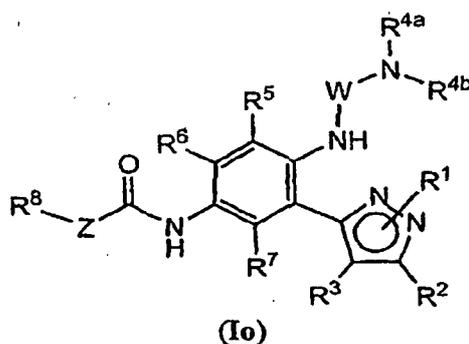
Fórmula (Im):



- 5 en la que cada variable en la Fórmula (Im) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, X es O y V es NH.

- 10 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a determinados compuestos como se muestran en la Fórmula (Io):



- 15 en la que cada variable en la Fórmula (Io) tiene el mismo significado que se describe en el presente documento, *supra* e *infra*.

En algunas realizaciones, W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, oxo e imino, en el que el alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>.

En algunas realizaciones, W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo, isopropilo, *t*-butilo, oxo e imino.

En algunas realizaciones, W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

En algunas realizaciones, Z está ausente.

- 30 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a determinados compuestos como se muestran en la Fórmula (Ip):

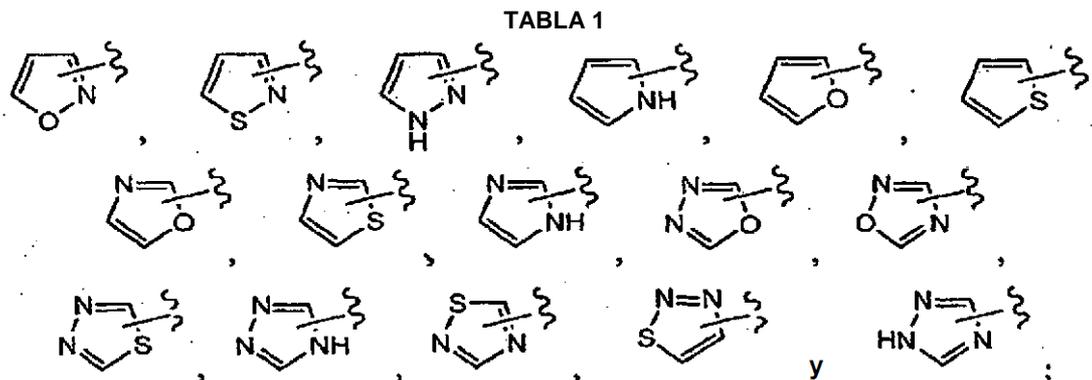


- En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es H.
- En algunas realizaciones, R<sup>6</sup> es H.
- 5 En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es H.
- En algunas realizaciones, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> son cada uno H.
- 10 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y heteroarilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con heterociclilo.
- 15 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es fenilo o naftilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -C(=O)CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciano, -O-ciclopentilo, F, Cl, Br, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, tiofen-2-ilo, y 1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il-CH<sub>2</sub>-.
- 20 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, y 4-metil-fenilo.
- 25 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en 2-morfolin-4-il-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2-dimetilamino-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3-ciclopentilo-4-metoxi-fenilo, 4-metoxi-3-metil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-tiofen-2-il-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2,6-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, naftalen-2-ilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metil-fenilo, 5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, fenilo, 2,4,5-trifluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-acetilamino-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-acetil-fenilo, y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo.
- 30 4-trifluorometil-fenilo, 2,6-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, naftalen-2-ilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metil-fenilo, 5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, fenilo, 2,4,5-trifluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-acetilamino-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-acetil-fenilo, y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo.
- 35 4-trifluorometil-fenilo, 2,6-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, naftalen-2-ilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metil-fenilo, 5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, fenilo, 2,4,5-trifluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-acetilamino-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-acetil-fenilo, y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo.
- 40 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>.
- En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es etilo o *t*-butilo.
- 45 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, heteroarilo, y fenilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.
- 50 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en octahidro-quinolin-1-ilo, octahidro-isoquinolin-2-ilo, 4-piridin-2-il-piperazin-1-ilo, 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo, 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, 4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 5,6-dihidro-4H-pirimidin-1-ilo, y tetrahidro-furan-2-ilo.
- 55 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, y halógeno.
- 60 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 5-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 5-bromo-2,3-dihidroindol-1-ilo, 6-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 6-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, y 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-ilo.
- 65 En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquilitio C<sub>1-6</sub>, ciano,

cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, heterociclilo, fenilo, y fenoxi, y el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

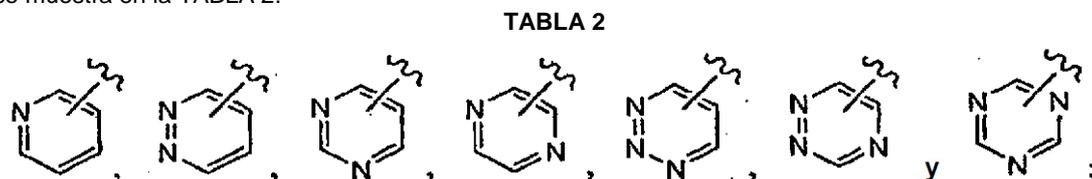
En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -SCH<sub>3</sub>, ciano, ciclopropilo, F, Cl, Br, -CF<sub>3</sub>, hidroxilo, morfolin-4-ilo, heterociclilo, fenilo, y fenoxi, y el fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.

En algunas realizaciones, heteroarilo es un heteroarilo de 5 miembros, por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros como se muestra en la TABLA 1:



en la que el heteroarilo de 5 miembros está enlazado en cualquier posición disponible del anillo, por ejemplo, un anillo imidazolilo puede estar enlazado en uno de los nitrógenos del anillo (es decir, grupo imidazol-1-ilo) o en uno de los carbonos del anillo (es decir, grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imiadazol-5-ilo).

En algunas realizaciones, heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros, por ejemplo, un heteroarilo de 6 miembros como se muestra en la TABLA 2:



en la que el grupo heteroarilo está enlazado en cualquier carbono del anillo.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, 5-isopropil-isoxazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metil-oxazol-5-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-4-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-ciclopropil-4-fluoro-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, 5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-ilo, 3-etoxi-tiofen-2-ilo, 5-butil-4-fluoro-1H-pirazol-3-ilo, tiofen-2-ilo, 4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 3-piridinilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 3-metil-benzofuran-2-ilo, 4,5-dicloro-iso-tiazol-3-ilo, 3-cloro-5-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 4-bromo-tiofen-2-ilo, 5-*tert*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilo, 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, 1-*tert*-butil-5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-ilo, 2-fenoxi-piridin-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo, 4,5-dimetil-furano-2-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilo, 5-bromo-piridin-3-ilo, 3-fluoro-piridin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, tiofen-3-ilo, 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilo, 6-fenoxi-piridin-3-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 6-oxo-6H-piran-3-ilo, cinolin-4-ilo, 5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-4-ilo, 4-metoxi-tiofen-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 5-bromo-furano-2-ilo, 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furano-3-ilo, 3,5-dicloro-piridin-4-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-isopropil-2H-pirazol-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-etoxi-piridin-3-ilo, benzo[c]isoxazol-3-ilo, 6-acetilamino-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-ciano-piridin-3-ilo, 5-fenil-isoxazol-3-ilo, 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 2,5-dimetil-furano-3-ilo, furano-2-ilo, 5-*tert*-butil-2-metil-furano-3-ilo, 3-fenil-isoxazol-5-ilo,

isoxazol-5-ilo, 4-metil-[1.2.3]oxadiazol-5-ilo, y 2-metil-furano-3-ilo.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es benzo[d]isoxazol-3-ilo, tioen-3-ilo, 1H-indol-3-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, o 5-metil-tetrazol-1-ilo.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es 3-metoxi-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 4-metoxi-ciclohexilo, 2,2-difluoro-ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, 4-trifluorometil-ciclohexilo, ciclopropilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, o adamantanilo.

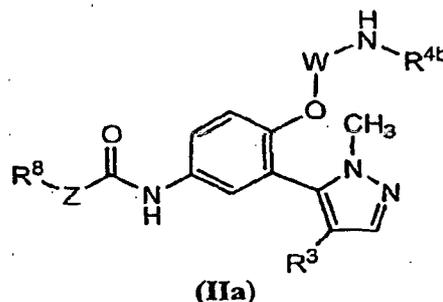
En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es 3-metoxi-ciclohexilo, 4-metoxi-ciclohexilo, 2,2-difluoro-ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, 4-trifluorometil-ciclohexilo, ciclopropilo, o 4,4-difluoro-ciclohexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es 3-metoxi-ciclohexilo, 4-metoxi-ciclohexilo, ciclohexilo, 4-trifluorometil-ciclohexilo, o 4,4-difluoro-ciclohexilo.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es 2,2-difluoro-ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R<sup>8</sup> es biciclo[2.2.1]hept-2-ilo o adamantanilo.

Algunas realizaciones de la presente invención están relacionadas con determinados compuestos de Fórmula (IIa):



en la que:

W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, oxo e imino, en el que el alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>;

Z está ausente; o Z es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub> y oxo;

R<sup>3</sup> es H o halógeno;

R<sup>4b</sup> es H, acilo C<sub>1-12</sub>, o carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que el acilo C<sub>1-5</sub>, y el carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con halógeno; o

R<sup>4b</sup> es -C(=O)OCR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>OC(=O)R<sup>c</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, o alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, fenilo, y fenoxi, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> y el fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre heterociclilo y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención están relacionadas con determinados compuestos de Fórmula (IIa), en la que:

W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo, isopropilo, *t*-butilo, oxo e imino;

Z es -CH<sub>2</sub>-, -C(=O)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, o -CH(OCH<sub>3</sub>)-

R<sup>3</sup> es H, Cl, o Br;

R<sup>4b</sup> es H; y

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, fenilo, y fenoxi, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> y el fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre heterociclilo y halógeno.

Algunas realizaciones de la presente invención están relacionadas con determinados compuestos de Fórmula (IIa), en la que:

- 5 W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo, isopropilo, *i*-butilo, oxo e imino;  
 Z es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 R<sup>3</sup> es H, Cl, o Br;  
 R<sup>4b</sup> es H; y  
 R<sup>a</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo,  
 10 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, y 4-metil-fenilo.

- 15 Algunas realizaciones de la presente invención están relacionadas con determinados compuestos de Fórmula (IIa), en la que:

- 20 W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo, isopropilo, *t*-butilo, oxo e imino;  
 Z está ausente;  
 R<sup>3</sup> es H, Cl, o Br;  
 R<sup>4b</sup> es H; y  
 R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en 2-morfolin-4-il-fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2-dimetilamino-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo,  
 25 4-metoxi-3-metil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-tiofen-2-il-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2,6-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilo, 3-trifluorometil-fenilo,  
 30 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, naftalen-2-ilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metil-fenilo, 5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, fenilo, 2,4,5-trifluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo,  
 35 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-acetilamino-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il-metil)-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-acetil-fenilo, y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo.

- 40 Algunas realizaciones de la presente invención están relacionadas con determinados compuestos de Fórmula (IIa), en la que:

- 45 W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  
 Z está ausente;  
 R<sup>3</sup> es H; Cl, o Br;  
 R<sup>4b</sup> es H; y  
 R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en 2-morfolin-4-il-fenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2-dimetilamino-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo,  
 50 4-metoxi-3-metil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-tiofen-2-il-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2,6-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo; 4-cloro-fenilo, 2-bromo-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, naftalen-2-ilo, 2,4-difluoro-fenilo,  
 55 3-cloro-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metil-fenilo, 5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, fenilo, 2,4,5-trifluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-acetilamino-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo,  
 60 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il-metil)-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-acetil-fenilo, y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo.

- 65 Algunas realizaciones de la presente invención están relacionadas con determinados compuestos de Fórmula (IIa), en la que:

W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo, isopropilo, *t*-butilo, oxo e imino;

Z está ausente;

R<sup>3</sup> es H, Cl, o Br;

R<sup>4b</sup> es H; y

R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en octahidro-quinolin-1-ilo, octahidro-isoquinolin-2-ilo, 4-piridin-2-il-piperazin-1-ilo, 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo, 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, 4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, y 5,6-dihidro-4H-pirimidin-1-ilo, y tetrahidro-furan-2-ilo.

Algunas realizaciones de la presente invención están relacionadas con determinados compuestos de Fórmula (IIa), en la que:

W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo, isopropilo, *t*-butilo, oxo e imino;

Z está ausente;

R<sup>3</sup> es H, Cl, o Br;

R<sup>4b</sup> es H; y

R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 5-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 6-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 6-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 3,4-dihidro-1H-iso-quinolin-2-ilo, y 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-ilo.

Algunas realizaciones de la presente invención están relacionadas con determinados compuestos de Fórmula (IIa), en la que:

W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo, isopropilo, *t*-butilo, oxo e imino;

Z está ausente;

R<sup>3</sup> es H, Cl, o Br;

R<sup>4b</sup> es H; y

R<sup>8</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, 5-isopropil-isoxazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metil-oxazol-5-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-4-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-ciclopropil-4-fluoro-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, 5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-ilo, 3-etoxi-tiofen-2-ilo, 5-butil-4-fluoro-1H-pirazol-3-ilo, tiofen-2-ilo, 4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 3-piridinilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 3-metil-benzofuran-2-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo, 3-cloro-5-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 4-bromo-tiofen-2-ilo, 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilo, 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, 1-*terc*-butil-5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-ilo, 2-fenoxi-piridin-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo, 4,5-dimetil-furan-2-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilo, 5-bromo-piridin-3-ilo, 3-fluoro-piridin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, tiofen-3-ilo, 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilo, 6-fenoxi-piridin-3-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 6-oxo-6H-piran-3-ilo, cinolin-4-ilo, 5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-4-ilo, 4-metoxi-tiofen-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 5-bromo-furan-2-ilo, 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furano-3-ilo, 3,5-dicloro-piridin-4-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-isopropil-2H-pirazol-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-etoxi-piridin-3-ilo, benzo[c]isoxazol-3-ilo, 6-acetilamino-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-ciano-piridin-3-ilo, 5-fenil-isoxazol-3-ilo, 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 2,5-dimetil-furano-3-ilo, furan-2-ilo, 5-*terc*-butil-2-metil-furano-3-ilo, 3-fenil-isoxazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, 4-metil-[1.2.3]oxadiazol-5-ilo, y 2-metil-furano-3-ilo.

Algunas realizaciones de la presente invención están relacionadas con determinados compuestos de Fórmula (IIa), en la que:

W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -CH<sub>3</sub>, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo, isopropilo, *t*-butilo, oxo e imino;

Z está ausente o es -CH<sub>2</sub>-;

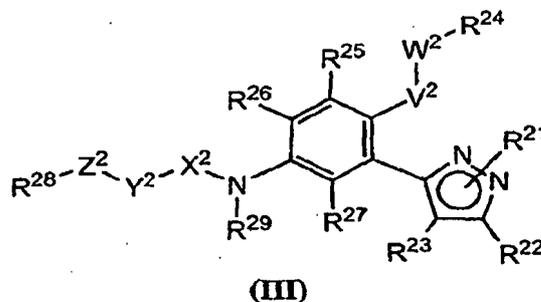
$R^3$  es H, Cl, o Br,

$R^{4b}$  es H; y

$R^8$  es 3-metoxi-ciclohexilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 4-metoxi-ciclohexilo, 2,2-difluoro-ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, 4-trifluorometil-ciclohexilo, ciclopropilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, y adamantanilo.

5

En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención es distinto de un compuesto de Fórmula (III):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato del mismo. en la que:

$V^2$  es O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub> o NR<sup>30</sup>;

$W^2$  es alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carboxi, ciano, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno y oxo; o  $W$  está ausente;

15  $X^2$  es C(=O), C(=S) o está ausente;

$Y^2$  es O, NR<sup>31</sup> o está ausente;

$Z^2$  es alquileo C<sub>1-4</sub>, o cicloalquileo C<sub>3-6</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carboxi, ciano, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, hidroxilo, y oxo; o  $Z$  está ausente;

20  $R^{21}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

$R^{22}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquileño C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, tiol, nitro y sulfonamida;

25  $R^{23}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, heteroarilo y fenilo; y en el que cada uno de los grupos alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroarilo y fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-4</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-4</sub>, alquilsulfino C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquileño C<sub>1-4</sub>, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-6</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1-4</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, haloalquiltio C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, nitro y sulfonamida;

35  $R^{24}$  es heterobíciclico, heterocíclico, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-12</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcocarbonilamino C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-4</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-4</sub>, alquilsulfino C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquileño C<sub>1-4</sub>, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilcarbonilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-6</sub>, formilo, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1-4</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, haloalquiltio C<sub>1-4</sub>, heteroarilo, hidroxilo, nitro, fenilo y sulfonamida; en el que el acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-4</sub>, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, acilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, y fenilo;

40  $R^{25}$ ,  $R^{26}$ , y  $R^{27}$  se seleccionan cada uno independientemente entre grupo que consiste en H, acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquileño C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfino C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, heterocíclico, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxi y fenilo;

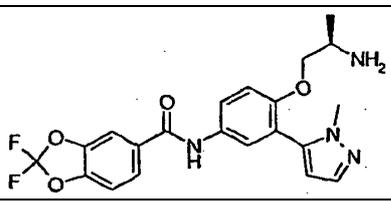
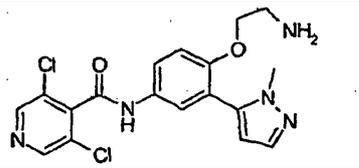
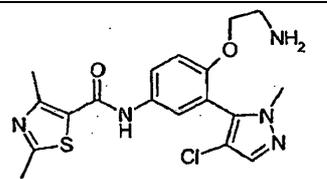
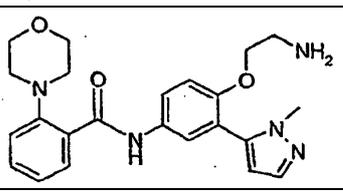
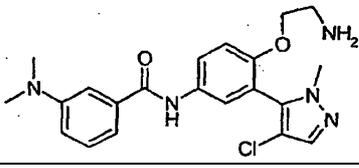
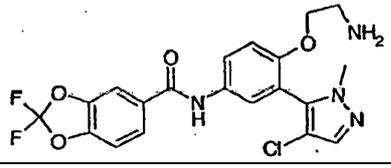
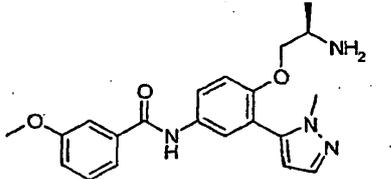
50  $R^{28}$  es alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfino C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquileño C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>,

55

halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, heterocíclico, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxi y fenilo, o dos sustituyentes adyacentes, junto con el arilo o el heteroarilo forman un cicloalquilo C<sub>5-7</sub> que comprende opcionalmente de 1 a 2 átomos de oxígeno y está opcionalmente sustituido con F, Cl o Br; y en el que el alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-6</sub>, heterocíclico, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquiltureilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, tiol y nitro; y R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, y R<sup>31</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1-8</sub>.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados entre la siguiente tabla:

15

Nº de Comp.	Estructura Química	Nombre Químico
1		[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico
2		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,5-dicloro-isonicotinamida
3		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico
4		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-morfolin-4-il-benzamida
5		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-dimetilamino-benzamida
6		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico
7		N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida

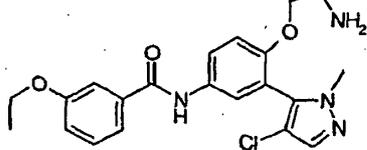
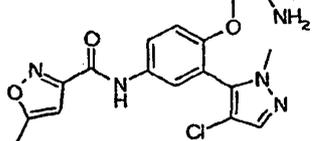
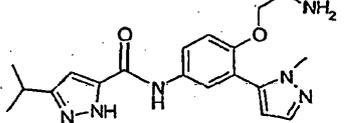
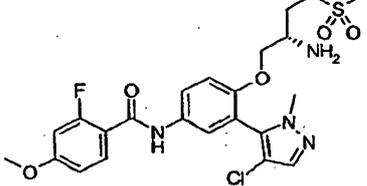
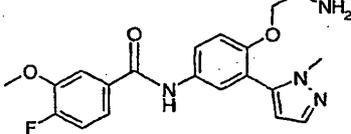
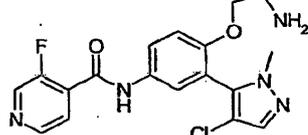
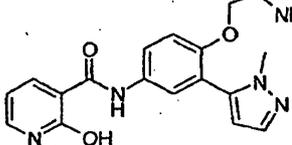
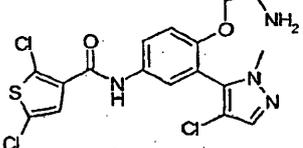
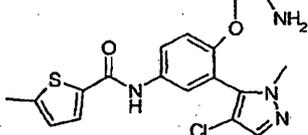
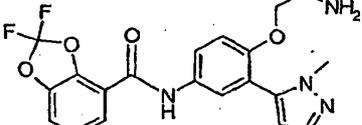
8		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metoxi-ciclohexanocarboxílico
9		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dimetil-furano-2-carboxílico
10		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico
11		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-dimetilamino-benzamida
12		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico
13		N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida
14		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-acetamida
15		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5-metil-nicotinamida
16		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-dimetilamino-benzamida

17		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-ciano-benzamida
18		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
19		[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico
20		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-oxo-2-p-tolil-acetamida
21		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzamida
22		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-metil-benzamida
23		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico
24		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico
25		[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico
26		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-acetamida

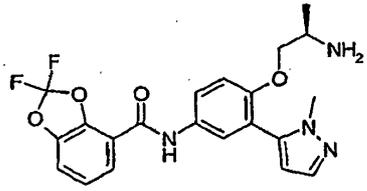
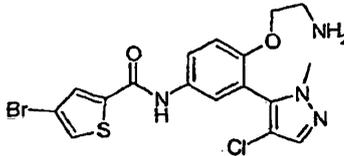
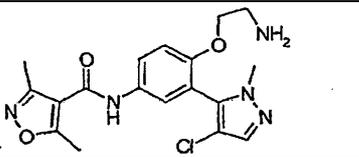
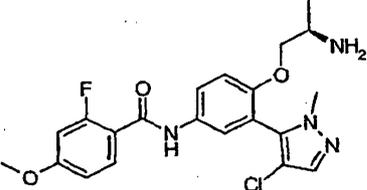
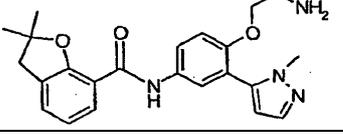
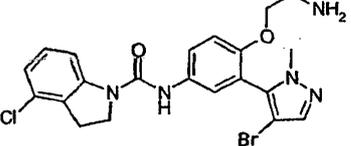
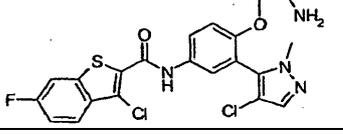
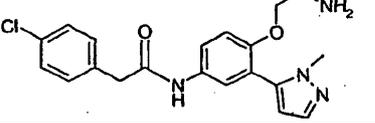
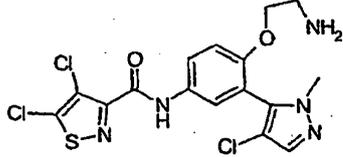
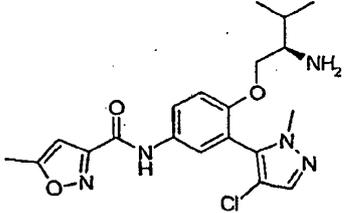
27		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido octahidro-quinolin-1-carboxílico
28		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-2-metil-benzamida
29		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico
30		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-metil-benzamida
31		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-etil-benzamida
32		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-acetamida
33		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico
34		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fenil-acetamida
35		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-tiofen-2-il-benzamida

36		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-benzamida
37		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido adamantano-1-carboxílico
38		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-cloro-fenil)-acetamida
39		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico
40		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida
41		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico
42		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-m-tolil-acetamida
43		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida
44		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico
45		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dicloro-isotiazol-3-carboxílico

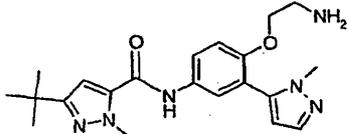
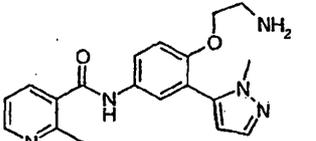
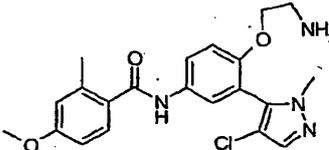
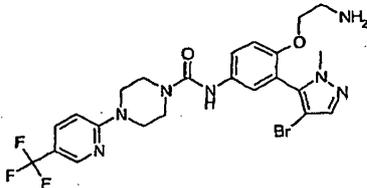
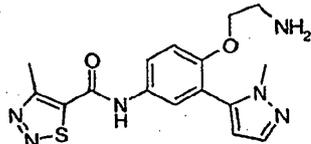
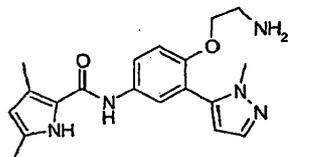
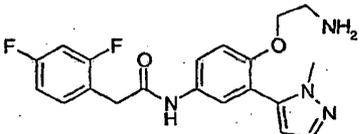
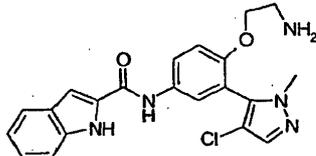
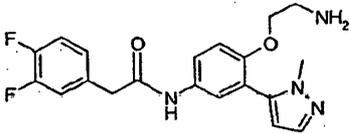
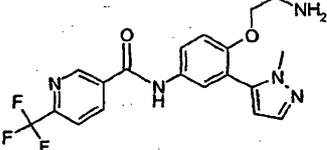
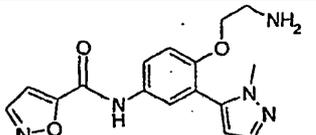
46		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzamida
47		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico
48		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-benzamida
49		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico
50		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico
51		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-isonicotinamida
52		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico
53		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil- benzamida
54		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-benzamida
55		[4-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

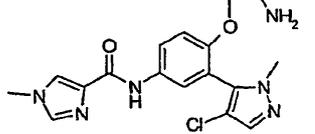
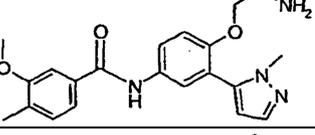
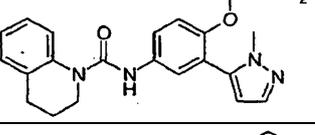
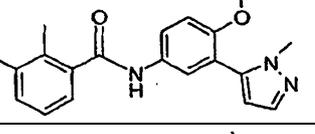
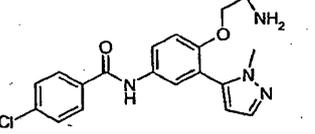
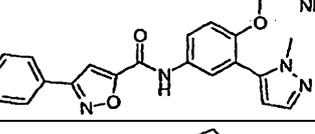
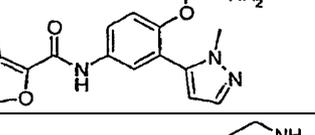
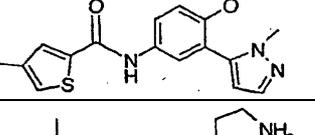
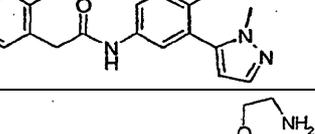
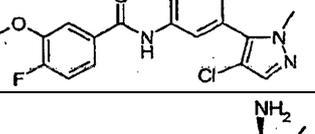
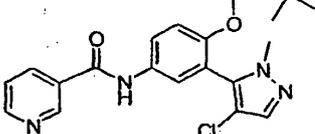
56		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-etoxi-benzamida
57		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
58		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico
59		N-[4-((S)-2-Amino-4-metanosulfonil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida
60		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-metoxi-benzamida
61		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-isonicotinamida
62		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-hidroxi-nicotinamida
63		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico
64		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico
65		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico

66		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-isopropoxi-benzamida
67		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico
68		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,5-difluoro-benzamida
69		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil- benzamida
70		[4-((S)-2-Amino-3-ciclohexil-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
71		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5-bromo-nicotinamida
72		N-[4-((S)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida
73		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico
74		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico
75		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-4-metoxi-benzamida

76		[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico
77		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-tiofeno-2-carboxílico
78		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico
79		N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida
80		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-carboxílico
81		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico
82		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
83		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida
84		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dicloro-isotiazol-3-carboxílico
85		[4-((R)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

86		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-bromo-4-metiltiazol-5-carboxílico
87		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-benzofurano-2-carboxílico
88		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico
89		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil- benzamida
90		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-trifluorometil- benzamida
91		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-bromo-benzamida
92		Éster bencílico del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico
93		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico
94		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
95		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il- acetamida

96		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
97		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metil-nicotinamida
98		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-2-metil-benzamida
99		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico
100		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico
101		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico
102		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2,4-difluoro-fenil)-acetamida
103		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico
104		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3,4-difluoro-fenil)-acetamida
105		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-trifluorometil-nicotinamida
106		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico

107		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico
108		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-4-metil-benzamida
109		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico
110		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-2-metil-benzamida
111		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida
112		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-fenil-isoxazol-5-carboxílico
113		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-oxazol-5-carboxílico
114		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-tiofeno-2-carboxílico
115		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-metoxi-fenil)-acetamida
116		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-metoxi-benzamida
117		N-[4-((S)-2-Amino-3,3-dimetil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida

118		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-furano-3-carboxílico
119		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiazol-4-carboxílico
120		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida
121		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico
122		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-bromo-5-metoxi-benzamida
123		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxílico
124		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-isonicotinamida
125		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fenil-acetamida
126		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico

127		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico
128		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida
129		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-bromo-3-metil-benzamida
130		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furano-2-carboxílico
131		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isopropil-isoxazol-3-carboxílico
132		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico
133		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico
134		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico

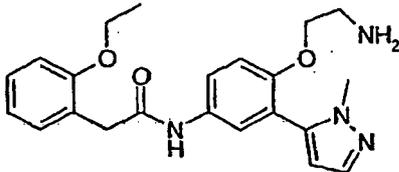
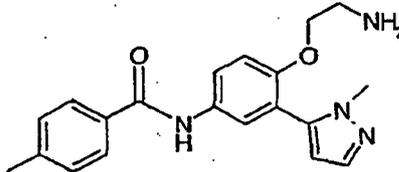
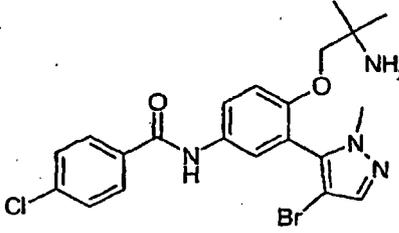
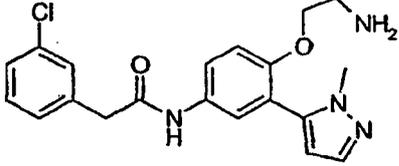
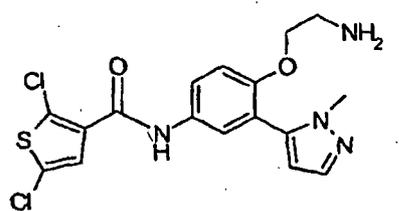
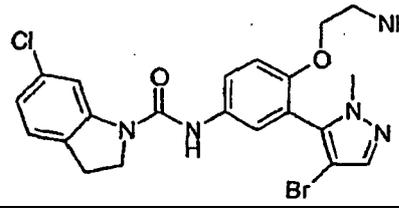
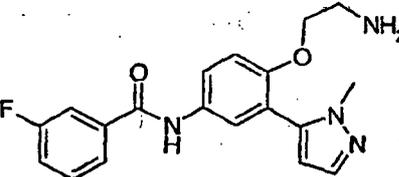
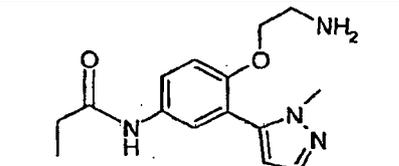
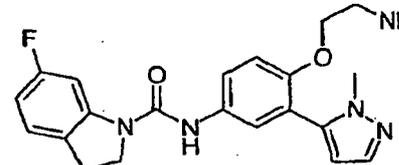
135		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida
136		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metoxi-ciclohexanocarboxílico
137		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico
138		[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
139		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-benzo[1,3]dioxol-5-il- acetamida
140		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-morfolin-4-il- nicotinamida
141		N-[4-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida
142		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico

143		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-fluoro-fenil)-acetamida
144		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
145		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
146		N-[4-Carbamoilmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida
147		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico
148		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-benzo[d]isoxazol-3-il-acetamida
149		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido (S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico
150		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico

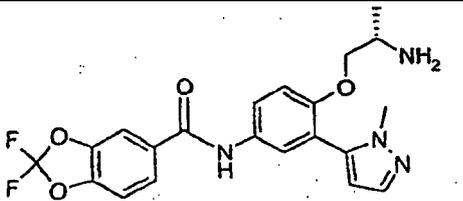
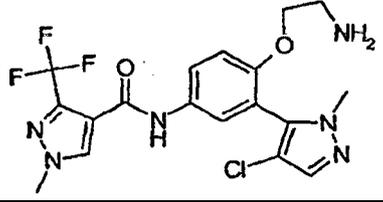
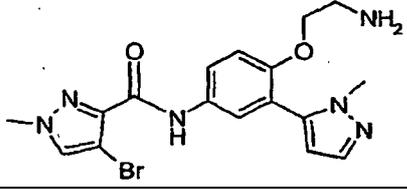
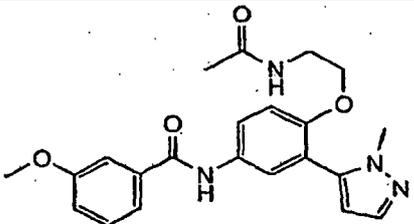
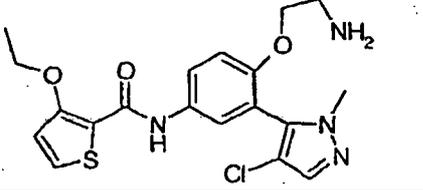
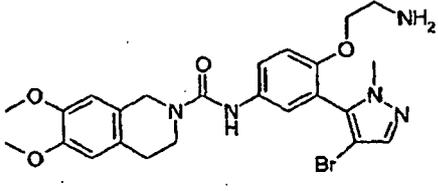
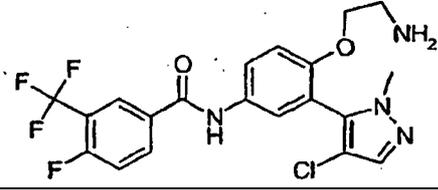
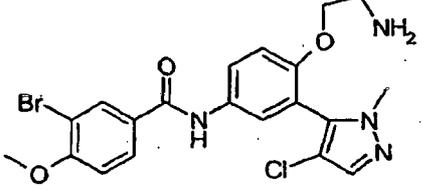
151		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metoxi-acetamida
152		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido naftaleno-2-carboxílico
153		[4-(4-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico
154		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-o-tolil-acetamida
155		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-tiéfeno-2-carboxílico
156		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico
157		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida
158		N-[4-((R)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida

159		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-benzamida
160		[5-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico
161		[4-((R)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
162		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-propionamida
163		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico
164		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico
165		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida
166		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-ciano-benzamida

167		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiazol-4-carboxílico
168		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico
169		N-[4-Carbamoilmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida
170		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida
171		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida
172		N-[4-Carbamidoilmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida
173		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico
174		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico

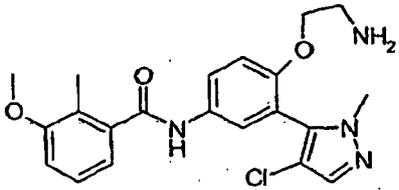
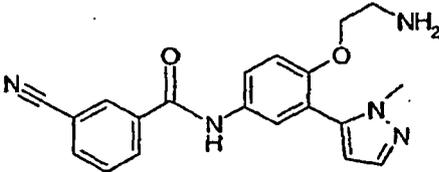
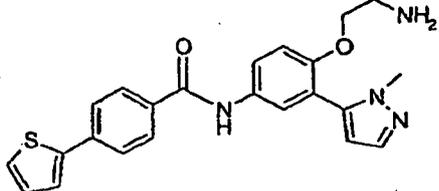
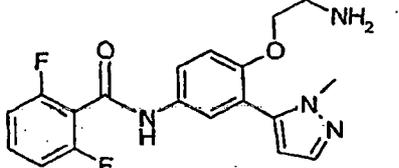
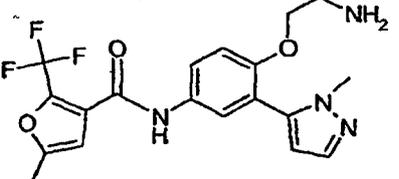
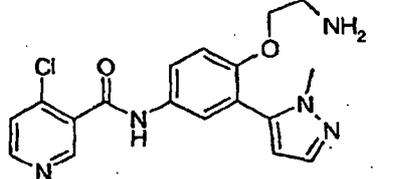
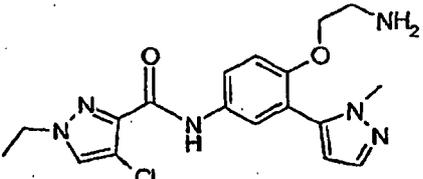
175		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-etoxi-fenil)-acetamida
176		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metil-benzamida
177		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida
178		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-cloro-fenil)-acetamida
179		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico
180		[6-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico
181		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida
182		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-propionamida
183		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

184		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida
185		[4-((S)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
186		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzamida
187		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetamida
188		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida
189		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-3-metoxi- benzamida
190		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-trifluorometil- benzamida

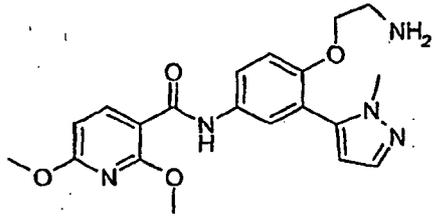
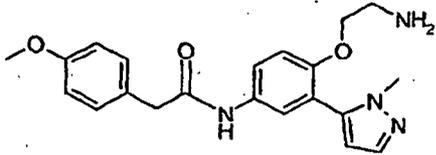
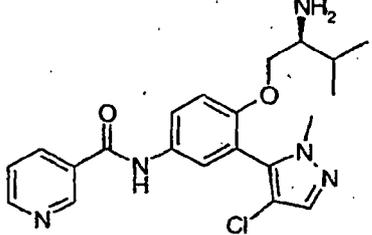
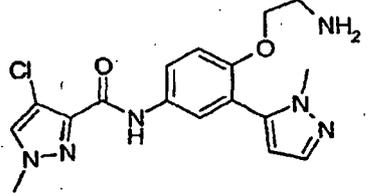
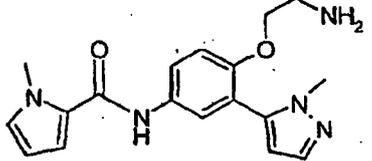
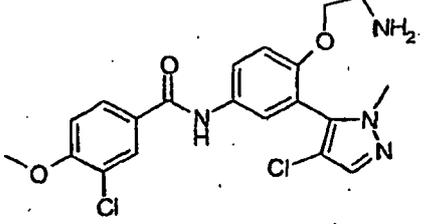
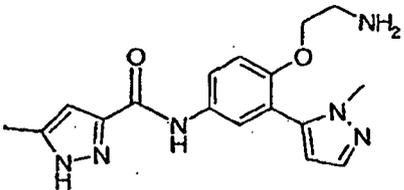
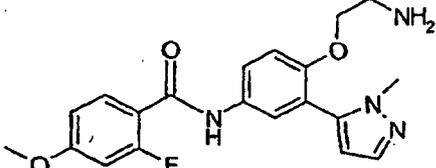
191		[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico
192		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
193		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico
194		N-[4-(2-Acetilamino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida
195		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico
196		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
197		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil- benzamida
198		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-4-metoxi- benzamida

199		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-5-trifluorometil- benzamida
200		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico
201		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico
202		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-acetamida
203		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
204		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-5-trifluorometil- benzamida
205		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fenoxi-nicotinamida
206		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-4-metil- benzamida
207		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-furano-2-carboxílico

208		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-benzamida
209		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
210		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida
211		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico
212		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-benzamida
213		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico
214		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico
215		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-tiofen-3-il-acetamida

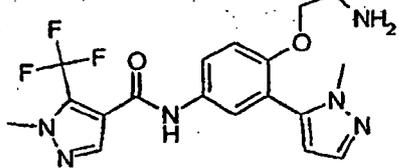
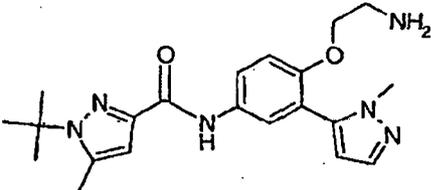
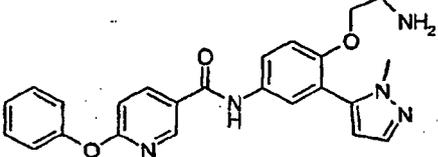
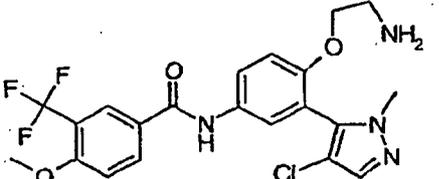
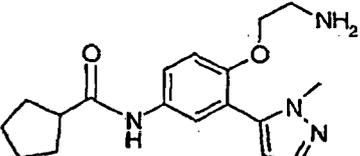
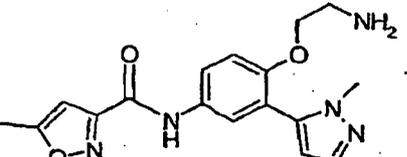
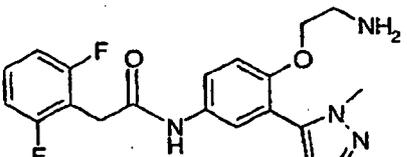
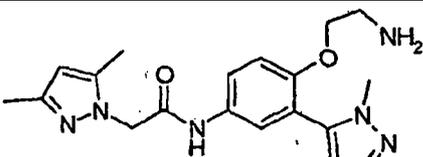
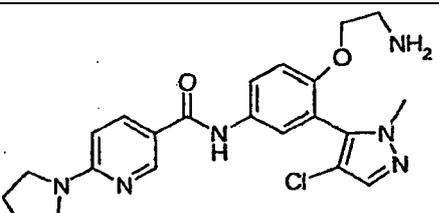
216		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-2-metil-benzamida
217		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciano-benzamida
218		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-tiofen-2-il-benzamida
219		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida
220		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico
221		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-nicotinamida
222		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

223		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico
224		[4-(2-Amino-etoxi)-4-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-isoxazol-3-carboxílico
225		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(1H-indol-3-il)-propionamida
226		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3,5-dimetil- benzamida
227		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi- benzamida
228		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil- benzamida
229		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamida
230		(S)-N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metoxi-2-fenil-acetamida

231		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-dimetoxi-nicotinamida
232		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida
233		N-[4-((S)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida
234		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico
235		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
236		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-metoxi-benzamida
237		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico
238		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida

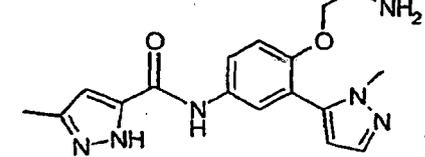
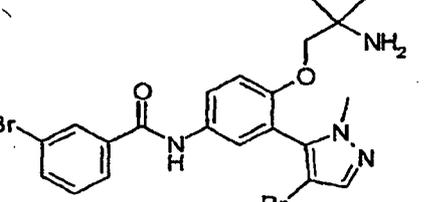
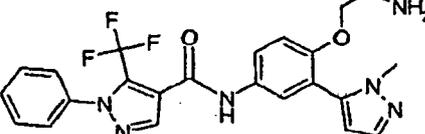
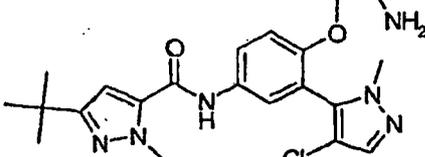
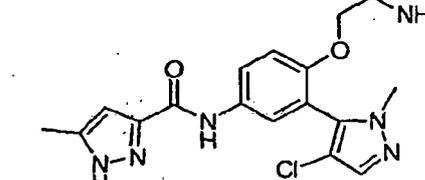
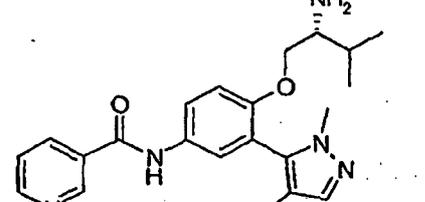
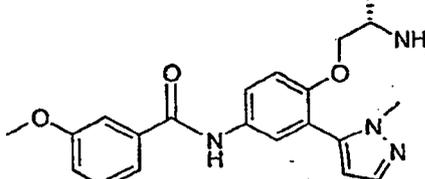
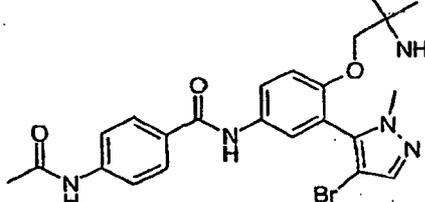
239		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida
240		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciclohexil-propionamida
241		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-metil-nicotinamida
242		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-4-metoxi-benzamida
243		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico
244		[4-(2-Amino-etoxi)-4-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
245		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico
246		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-bromo-5-metoxi-benzamida

247		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida
248		N-[4-((S)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)fenil]-nicotinamida
249		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida
250		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico
251		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico
252		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-metoxi-benzamida
253		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-4-metoxi-benzamida
254		[4-(2-Amino-etoxi)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dimetil-furano-3-carboxílico

255		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
256		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-1H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-terc-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
257		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-fenoxi-nicotinamida
258		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida
259		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico
260		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
261		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2,6-difluoro-fenil)-acetamida
262		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-acetamida
263		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida

264		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida
265		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida
266		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-furano-3-carboxílico
267		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
268		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida
269		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico
270		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida
271		N-[4-((R)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida

272		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico
273		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-benzofurano-2-carboxílico
274		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-il)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico
275		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-benzamida
276		[4-[2-Amino-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
277		N-[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida
278		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico
279		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-benzamida

280		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
281		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo- benzamida
282		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
283		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico
284		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico
285		N-[4-((R)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida
286		N-[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida
287		4-Acetilamino-N-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida

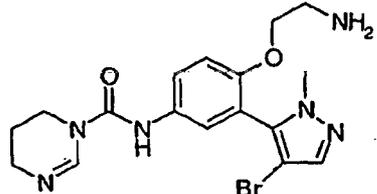
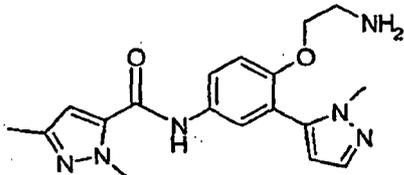
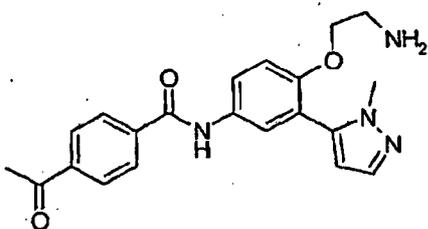
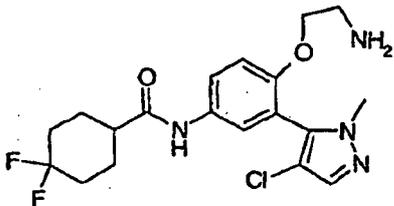
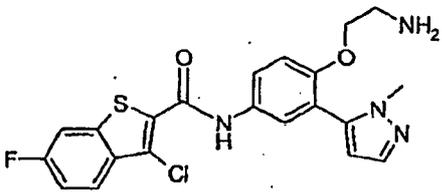
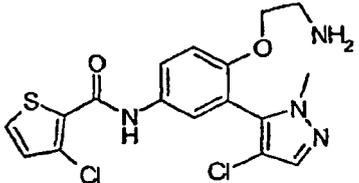
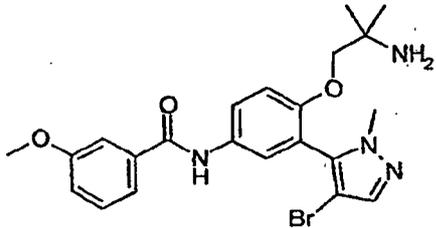
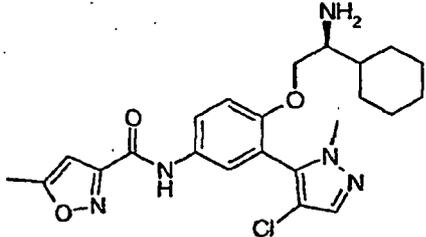
288		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzamida
289		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido cinolin-4-carboxílico
290		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico
291		[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico
292		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida
293		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-benzamida
294		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-carboxílico
295		N-[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida
296		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico

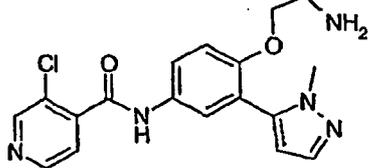
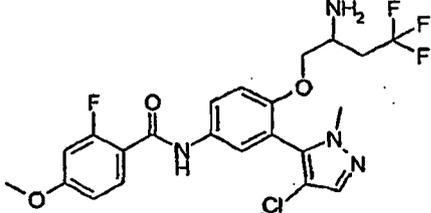
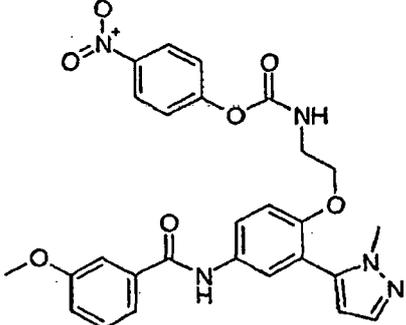
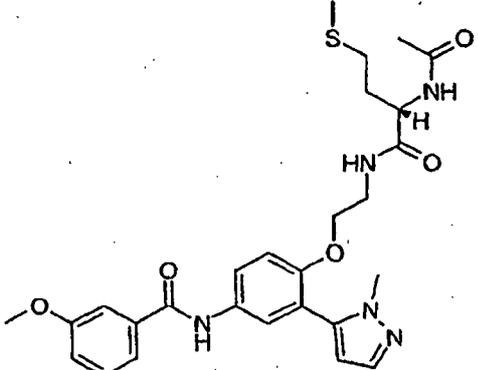
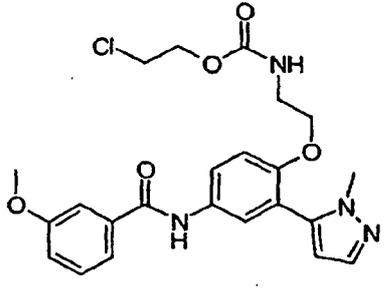
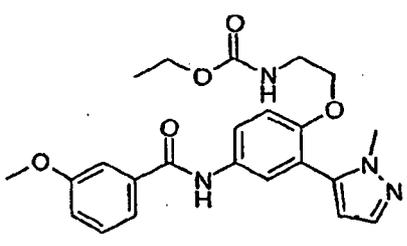
297		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(1H-indol-3-il)-acetamida
298		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico
299		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-ciano-nicotinamida
300		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida
301		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-oxo-6H-piran-3-carboxílico
302		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-fluoro-benzamida
303		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico
304		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-3-fluoro-benzamida

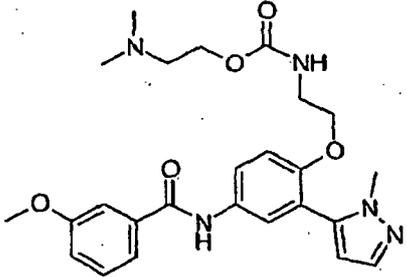
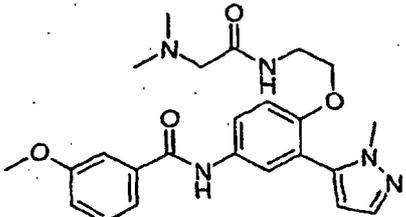
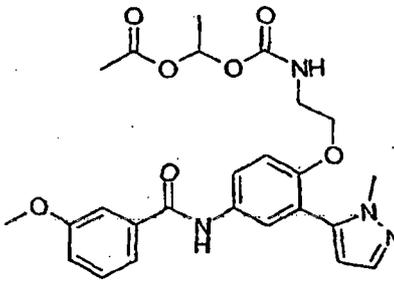
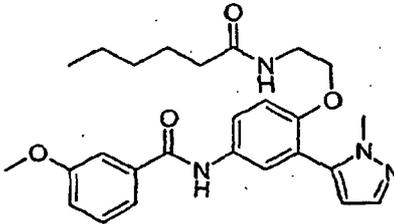
305		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metilsulfanil- nicotinamida
306		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico
307		[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiéfeno-3-carboxílico
308		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida
309		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico
310		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-benzotriazol-5-carboxílico
311		6-Acetilamino-N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida
312		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil- benzamida

313		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,4-difluoro-benzamida
314		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-cloro-6-fluoro-benzamida
315		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico
316		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-(1,1-dioxo-1λ <sup>6</sup> -tiomorfolin-4-ilmetil)-benzamida
317		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico
318		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-butil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico
319		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,5-difluoro-benzamida
320		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-benzamida

321		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida
322		N-[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida
323		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metoxi-benzamida
324		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
325		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico
326		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico
327		[4-((S)-2-Amino-3,3-dimetil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico
328		[4-(2-Amino-etoxy)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

329		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5,6-dihidro-4H-pirimidin-1-carboxílico
330		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico
331		4-Acetil-N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida
332		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarboxílico
333		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
334		[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico
335		N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida
336		[4-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

337		N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-isonicotinamida
338		N-[4-(2-Amino-4,4,4-trifluoro-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida
339		4-Nitro-fenil éster del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico
340		N-[4-[2-((S)-2-Acetilamino-4-metilsulfanil-butirilamino)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida
341		2-Cloroetil éster del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico
342		Éster etílico del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico

343		2-Dimetilamino-etil éster del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico
344		N-[4-[2-(2-Dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida
345		1-{2-[(3-Metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etilcarbamoiloxi}-etil éster del ácido acético
346		N-[4-(2-Hexanoilamino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida

Adicionalmente, compuestos individuales y géneros químicos de la presente invención, tales como la Fórmula (Ia) y las Fórmulas relacionadas de estas, abarcan todas las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y particularmente hidratos, de los mismos.

5

Se entiende que la presente invención abarca cada diastereómero, cada enantiómero y mezclas de los mismos de cada compuesto y Fórmula genérica descrita en el presente documento, exactamente como si cada uno de ellos se hubiera descrito individualmente con la designación estereoquímica específica para cada átomo quiral, por ejemplo carbono. La separación de los isómeros individuales (tales como, HPLC quiral, recristalización de la mezcla diastereomérica, y similares) o la síntesis selectiva (tal como, síntesis selectiva enantiomérica, y similares) de los isómeros individuales se completó mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos para para los practicantes en la técnica.

10

Los compuestos de la Fórmula (Ia) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas sintéticos generales en las Figuras 1 a 8, así como con procedimientos bibliográficos relevantes publicados que se usan por un experto en la técnica. Más adelante en el presente documento, en los Ejemplos funcionales, aparecen reactivos ejemplares y procedimientos para estas reacciones. Puede realizarse protección y desprotección por procedimientos conocidos generalmente en el técnica (véase, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª Edición, 1999 [Wiley]).

15

20

## Indicaciones y métodos de tratamiento

Además de los anteriores usos beneficiosos para los moduladores de la actividad del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> descrito en el presente documento, se cree que los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de algunas enfermedades y trastornos adicionales, y en la mejora de sus síntomas. Sin limitación, estos incluyen los siguientes:

### 1. Tratamientos antiplaquetarios (dolencias relacionadas con la agregación de plaquetas):

Los agentes antiplaquetas (antiplaquetarios) se prescriben para una variedad de dolencias. Por ejemplo, en cardiopatía coronaria se utilizan para ayudar a prevenir el infarto de miocardio o el ictus en pacientes que están en riesgo de desarrollar coágulos obstructivos de sangre (por ejemplo, trombosis coronaria).

En un infarto de miocardio (ataque cardiaco), el musculo cardiaco no recibe suficiente sangre rica en oxígeno como resultado de un bloqueo en los vasos sanguíneos coronarios. Si se toman mientras se está teniendo un infarto o inmediatamente después (preferentemente en los 30 minutos posteriores), los antiplaquetarios pueden reducir el daño que sufre el corazón.

Un ataque isquémico transitorio ("TIA" o "mini-ictus") es una interrupción corta del flujo de oxígeno al cerebro debido a una disminución en el flujo sanguíneo a través de las arterias, debido habitualmente a un coágulo de sangre obstructivo. Se ha descubierto que los fármacos antiplaquetarios son eficaces para prevenir los TIA.

La angina es un dolor en el pecho temporal y a menudo recurrente, presión o incomodidad producidas por un flujo inadecuado de sangre rica en oxígeno (isquemia) a algunas partes del corazón. En pacientes con angina, el tratamiento antiplaquetario puede reducir los efectos de la angina y el riesgo de infarto de miocardio.

El ictus es un acontecimiento en donde el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, habitualmente debido a un bloqueo en los vasos sanguíneos cerebrales debido a un coágulo de sangre. En pacientes de alto riesgo, se ha descubierto que la ingesta regular de antiplaquetarios previene la formación de coágulos sanguíneos que ocasionan ictus primeros o segundos.

La angioplastia es una técnica de cateterización utilizada para abrir arterias obstruidas por un coágulo de sangre. Tanto si se realiza como si no se realiza la colocación de una cánula endoluminal después de este procedimiento para mantener la arteria abierta, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre adicionales después del procedimiento o procedimientos.

La cirugía de derivación coronaria es un procedimiento quirúrgico en el que una arteria o vena se toma de alguna otra parte del cuerpo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada, redirigiendo la sangre alrededor del bloqueo y a través del vaso recientemente conectado. Después del procedimiento, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos sanguíneos secundarios.

La fibrilación auricular es el tipo más frecuente de frecuencia cardiaca irregular continuada (arritmia). La fibrilación auricular afecta aproximadamente a dos millones de estadounidenses cada año. En la fibrilación auricular, la aurícula (las cámaras superiores del corazón) desencadena rápidamente señales eléctricas que hacen que tiemble en lugar de contraerse normalmente. El resultado es un latido cardiaco anormalmente rápido y muy irregular. Cuando se administra después de un episodio de fibrilación auricular, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos sanguíneos formados en el corazón y que se desplazan hacia el cerebro (embolia).

Los receptores de 5-HT<sub>2A</sub> se expresan en el músculo liso de los vasos sanguíneos y la 5-HT secretada por las plaquetas activadas produce la vasoconstricción así como la activación de plaquetas adicionales durante la coagulación. Hay evidencia de que un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> inhibirá la agregación plaquetaria y de esta manera será un posible tratamiento como terapia antiplaquetaria (véase Satimura, K, et al., Clin Cardiol ene de 2002. 25 (1):28-32; y Wilson, H.C et al., Thromb Haemost 2 de sep de 1991: 66(3):355-60).

Se pueden usar agonistas inversos de 5-HT<sub>2A</sub> para tratar, por ejemplo, la claudicación o la patología de arterias periféricas, así como las complicaciones cardiovasculares (véanse Br. Med. J. 298: 424 - 430, 1989), trombosis arterial (véase, Pawlak, D. y col. Thrombosis Research 90: 259 - 270, 1998), aterosclerosis (véase, Hayashi, T. y col. Atherosclerosis 168: 23 - 31,2003), vasoconstricción, producidas por la serotonina (véase, Fujiwara, T. y Chiba, S. Journal of Cardiovascular Pharmacology 26: 503 - 510, 1995), restenosis de arterias después de angioplastia o colocación de prótesis endoluminal (véase, Fujita, M. y col., Am Heart J. 145:e16 2003). También se pueden usar solos o junto con terapia trombolítica, por ejemplo, tPA (véase, Yamashita, T. y col. Haemostasis 30:321 - 332, 2000), para proporcionar cardioprotección después de un IM o disfunción del miocardio posterior a isquemia (véase, Muto, T. y col. Mol. Cell. Biochem. 272: 119-132, 2005) o protección de lesiones isquémicas durante la intervención percutánea de coronarias (véase, Horibe, E. Circulation Research 68: 68 - 72, 2004), y similares, incluyendo las complicaciones que se puedan derivar de la anterior.

Los antagonistas inversos de 5-HT<sub>2A</sub> pueden aumentar la adiponectina en circulación en pacientes, lo que sugiere que esto también sería útil para proteger a los pacientes contra las indicaciones vinculadas a adiponectina, por ejemplo, lesión por reperfusión durante la isquemia del miocardio y aterosclerosis (véase Nomura, Shosaku, et al. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005, 16, 423-428).

5 Los agonistas inversos de la 5-HT<sub>2A</sub> descritos en el presente documento proporcionan una mejora beneficiosa en la microcirculación en pacientes que necesitan tratamiento antiplaquetario antagonizando los productos vasoconstrictores de las plaquetas en agregación en, por ejemplo y sin limitarse a las indicaciones citadas descritas anteriormente. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la  
10 agregación plaquetaria en un paciente que lo necesita que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> descrito en el presente documento. En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para tratar patologías de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación atrial, o un síntoma de cualquiera de los anteriores en un paciente que necesita el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso  
15 de 5-HT<sub>2A</sub> descrito en el presente documento.

En el presente documento también se describen métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un paciente sometido a cirugía de angioplastia o derivación coronaria, o en un paciente que padece fibrilación auricular, que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de la 5-HT<sub>2A</sub>  
20 descrito en el presente documento en un momento en el que existe dicho riesgo.

Un aspecto de la presente invención proporciona un agente terapéutico para tratar indicaciones asociadas con la patofisiología de la agregación plaquetaria utilizada junto con los compuestos de la presente invención que se describen en el presente documento. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos o combinados con otros agente(s) terapéuticos, tales como, bloqueantes del tromboxano A2 (aspirina y similares), e inhibidor de la agregación plaquetaria mediado por ADP (ticlopidina, clopidogrel, y similares) administrados tanto  
25 juntos como por separado.

## 2. Asma

30 5-HT (5-hidroxitriptamina) se ha vinculado a la patofisiología del asma aguda (véase Cazzola, M. y Matera, M.G., *TIPS*, 2000, 21, 13; y De Bie, J.J. et al., *British J. Pharm*, 1998, 124, 857-864). Los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento del asma, y en el tratamiento de sus síntomas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar el asma en un paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso  
35 de 5-HT<sub>2A</sub> descrito en el presente documento. En realizaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma del asma en un paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> descrito en el presente documento.

## 3. Inquietud

40 La inquietud es un síntoma conductual bien reconocido con una gama de síntomas, que incluyen hostilidad, excitación extrema, poco control de los impulsos, tensión y falta de cooperación (véase Cohen-Mansfield J., y Billig, N., (1986), *Agitated Behaviors in the Elderly. I. A Conceptual Review. J Am Geriatr Soc* 34(10): 711-721).

45 La inquietud es una indicación habitual en los ancianos, y a menudo está asociada con demencia tal como la causada por la enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, que son enfermedades degenerativas del sistema nervioso y enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos, tales como ictus, o demencia por múltiples infartos, que está ocasionada por múltiples ictus en el cerebro que también pueden inducir demencia. La enfermedad de Alzheimer representa aproximadamente de 50 a 70 % de todas las demencias (véase Koss E., et al., (1997), *Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord* 11(sup. 2):S45-S50).

50 Se estima que un 5 por ciento de las personas con 65 años de edad y mayores, y hasta un 20 por ciento de los mayores de 80 están afectados por una demencia; de los que padecen estas enfermedades, casi la mitad muestran perturbaciones conductuales, tales como inquietud, distracciones y arrebatos peligrosos.

Las conductas inquietas también se pueden manifestar en personas ancianas cognitivamente intactas y en personas con trastornos psiquiátricos distintos a la demencia.

60 La inquietud se trata a menudo con medicamentos antipsicóticos tales como haloperidol en residencias de ancianos y otros establecimientos sanitarios. Existen cada vez más evidencias de que los agentes que actúan en los receptores de la 5-HT<sub>2A</sub> en el cerebro tienen los efectos de reducir la inquietud en los pacientes, incluyendo en demencia por Alzheimer (véase Katz, I.R., et al., *J Clin Psychiatry* 1999 Feb., 60(2):107-115; y Street, J.S., et al., *Arch Gen Psychiatry* 2000 Oct., 57(10):968-976).

65

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento son útiles para tratar la inquietud y sus síntomas. Por tanto, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar la inquietud en pacientes que necesitan dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la inquietud se debe a un trastorno psiquiátrico distinto a la demencia. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de la inquietud o uno de sus síntomas en pacientes que padecen demencia que comprenden administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> descrito en el presente documento. En algunas realizaciones de dichos métodos, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso, por ejemplo y sin limitación, enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, y enfermedad de Huntington, o demencia debida a enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos, incluyendo, sin limitación, ictus y demencia por infarto múltiple. En algunas realizaciones, también se describen métodos para tratar la inquietud o uno de sus síntomas en un paciente que necesita dicho tratamiento, donde el paciente es una persona anciana cognitivamente intacta, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> descrito en el presente documento.

#### 4. Tratamiento adicional al haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos:

La esquizofrenia es un trastorno psicopático de origen desconocido, que suele aparecer por primera vez al principio de la edad adulta y que está marcada por numerosas características, síntomas psicóticos, progresión, desarrollo fásico y deterioro de la conducta social y de la capacidad profesional en la región por debajo del mayor nivel alcanzado. Los síntomas psicóticos característicos son trastornos del contenido del pensamiento (contenido múltiple, fragmentario, incoherente, no plausible o simplemente delirante o ideas de persecución) y de mentalidad (pérdida de asociación, exceso de imaginación, incoherencia que lleva a la incapacidad de comprensión), así como trastornos de la percepción (alucinaciones), de las emociones (emociones superficiales o inadecuadas), de la autopercepción, de intenciones e impulsos, de las relaciones entre las personas, y finalmente trastornos psicomotores (como catatonia). También se relacionan otros síntomas con este trastorno. (Véase, American Statistical and Diagnostic Handbook).

Haloperidol (Haldol) es un potente antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub>. Se prescribe ampliamente para los síntomas esquizofrénicos agudos, y es muy eficaz para los síntomas positivos de la esquizofrenia. De acuerdo con algunos métodos de la invención, la adición de un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> de manera simultánea con Haldol proporciona beneficios incluyendo la capacidad de usar una dosis más baja de Haldol sin perder sus efectos sobre los síntomas positivos, reduciendo o eliminando sus efectos inductores de síntomas negativos, y prolongando las recaídas en el siguiente acontecimiento esquizofrénico del paciente.

#### 5. Trastornos del sueño

Se notifican en el National Sleep Foundation's 2002 Sleep In America Poll, que más de la mitad de los adultos que sobrevivieron al informe (58 %) habían experimentado uno o más síntomas de insomnio al menos unas pocas noches a la semana en el pasado año. Adicionalmente, aproximadamente tres de diez (35 %) dice haber experimentado síntomas similares al insomnio cada noche o casi cada noche.

El ciclo normal del sueño y la arquitectura del sueño se pueden perturbar por una variedad de causas orgánicas así como influencias ambientales. De acuerdo con la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, existen aproximadamente 80 trastornos del sueño reconocidos. De estos, los compuestos de la presente invención son eficaces, por ejemplo, en uno cualquiera o más de los siguientes trastornos del sueño (ICSD - Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño: Diagnostic and Coding Manual. *Diagnostic Classification Steering Committee*, American Sleep Disorders Association, 1990):

##### A. DISOMNIAS

###### a. Trastornos intrínsecos del sueño:

Insomnio psicofisiológico, percepción incorrecta del estado del sueño, insomnio idiopático, síndrome obstructivo de apnea del sueño, síndrome central de apnea del sueño, síndrome de hipoventilación alveolar central, trastorno periódico del movimiento de las extremidades, síndrome de piernas inquietas y trastornos intrínsecos del sueño por NOS.

###### b. Trastornos extrínsecos del sueño:

Higiene inadecuada del sueño, trastorno ambiental del sueño, insomnio por altitud, trastorno de ajuste del sueño, síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño por ajuste del límite, trastorno de asociación al inicio del sueño, síndrome de comer (beber) nocturno, trastorno del sueño hipnótico dependiente, trastorno del sueño estimulante dependiente, trastorno del sueño dependiente de alcohol, trastorno del sueño inducido por toxina y trastorno del sueño extrínseco por NOS.

c. Trastornos del ritmo circadiano del sueño:

Síndrome de cambio de la zona horaria (jet lag), trastorno del sueño por cambio de trabajo, modelo de sueño-despertar irregular, síndrome de fase del sueño retrasada, síndrome de fase del sueño avanzada, trastorno de sueño-despertar y trastorno del ritmo circadiano del sueño por NOS no de 24 horas.

**B. PARASOMNIAS**

a. Trastornos de excitación:

Excitaciones con confusión, sonambulismo y terrores del sueño.

b. Trastornos de transición del sueño-despertar:

Trastorno del movimiento rítmico, inicios del sueño, hablar en sueños y calambres en las piernas.

**C. TRASTORNOS DEL SUEÑO ASOCIADOS CON TRASTORNOS MÉDICOS/PSIQUIÁTRICOS**

a. Asociados con trastornos mentales:

Psicosis, trastornos del estado de ánimo, trastornos de la ansiedad, trastornos de pánico y alcoholismo.

b. Asociados con trastornos neurológicos:

Trastornos cerebrales degenerativos, demencia, Parkinsonismo, insomnio familiar fatal, epilepsia relacionada con el sueño, estado epiléptico eléctrico del sueño y dolores de cabeza relacionados con el sueño.

c. Asociados con otros trastornos médicos:

Mareos por sueño, isquemia cardíaca nocturna, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma relacionada con sueño, reflujo gastroesofágico relacionado con sueño, enfermedad de úlcera péptica, síndrome de fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y posterior a cirugía.

Los efectos de privación del sueño son más que la somnolencia diurna excesiva. Los insomnes crónicos notifican niveles elevados de estrés, ansiedad, depresión y enfermedades médicas (National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Insomnia Facts Sheet, Oct. 1995). La evidencia preliminar sugiere que tener un trastorno del sueño que produce pérdida significativa del sueño puede contribuir a aumentar la susceptibilidad a las infecciones debido a la inmunosupresión, complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión, arritmias cardíacas, ictus, e infarto de miocardio, tolerancia deteriorada a la glucosa, obesidad aumentada y síndrome metabólico. Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir o aliviar estas complicaciones mejorando la calidad del sueño.

La clase más común de medicaciones para la mayoría de trastornos del sueño son las benzodiazepinas, pero el perfil de efectos adversos de las benzodiazepinas incluye la sedación diurna, coordinación motora disminuida, y deterioros cognitivos. Además, La conferencia de los National Institutes of Health Consensus conference on Sleeping Pills and Insomnia en 1984 ha desarrollado directrices que desaconsejan el uso de sedantes-hipnóticos más allá de 4-6 semanas debido a los riesgos aumentados de uso incorrecto de fármacos, dependencia, síndrome de abstinencia e insomnio de rebote. Por tanto, es deseable tener un agente farmacológico para el tratamiento del insomnio, que es más eficaz y/o tiene pocos efectos secundarios que los usados actualmente. Además, se usan benzodiazepinas para inducir el sueño, pero que tienen poco o ningún efecto sobre el mantenimiento del sueño, la consolidación del sueño o el sueño de onda lenta. Por tanto, los trastornos del mantenimiento del sueño no se tratan bien actualmente.

Los estudios clínicos con agentes de un mecanismo de acción similar como son los compuestos de la presente invención han demostrado mejoras significativas en los parámetros del sueño objetivos y subjetivos en voluntarios sanos normales, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con trastornos del sueño y trastornos del ánimo [Sharpley A. L., et al. Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5-HT<sub>2A</sub> and 5HT<sub>2C</sub> Receptors. *Neuropharmacology*, 1994, Vol. 33(3/4):467-71; Winokur A, et al. Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study. *Soc of Biol Psych*, 2000, Vol. 48:75-78; y Landolt HP, et al. Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra. *Neuropsychopharmacology*, 1999, Vol. 21(3):455-66].

Algunos trastornos del sueño se encuentran algunas veces junto con otras dolencias y de acuerdo con estas dolencias son tratables por los compuestos de Fórmula (Ia). Por ejemplo, pero sin limitación, pacientes que padecen trastornos del ánimo padecen normalmente un trastorno del sueño que puede ser tratable mediante compuestos de Fórmula (Ia). Tener un agente farmacológico que trate dos o más dolencias existentes o posibles como las de la presente invención, es más económico, conduce a un mejor cumplimiento terapéutico y tiene pocos efectos secundarios que tomando dos

o más agentes.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un agente terapéutico para uso en el tratamiento de los trastornos del sueño. Es otro objeto de la presente invención proporcionar un agente terapéutico, que puede ser útil en el tratamiento de dos o más dolencias donde una de las dolencias es un trastorno del sueño. Los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento se pueden usar solos o junto con un inductor suave del sueño tales como, una antihistamina sedante (difenhidramina, clorofeniramina, bromofeniramina y similares), moduladores de los receptores GABA-A (Ambien, Sonata, Indiplon, Gaboxadol, y similares), agonistas de la melatonina (agonistas del receptor ml1, tales como ramelteon y similares), antidepresivos sedantes (tales como antidepresivos tricíclicos, doxepina y similares), y benzodiazepinas (diazepán y similares) administrados tanto juntos como por separado.

#### Arquitectura del sueño:

El sueño comprende dos estados fisiológicos: El sueño con movimiento del ojo no rápido (NREM) y el sueño con movimiento rápido del ojo (REM). El sueño NREM consiste en cuatro etapas, cada una de las cuales se caracteriza por modelos de ondas cerebrales progresivamente más lentos, indicando los modelos más lentos un sueño más profundo. Denominado de esta manera sueño delta, las etapas 3 y 4 del sueño NREM, son el tipo más profundo y recuperador de sueño. Muchos pacientes con trastornos son incapaces de conseguir de forma adecuada la restauración de las etapas 3 y 4 del sueño. En términos clínicos, los modelos de sueño de los pacientes se describen como fragmentados, lo que significa que el paciente pasa mucho tiempo alternando entre las etapas 1 y 2 (semidespertares) y estar en vigilia y muy poco tiempo en sueño profundo. Tal como se usa en el presente documento, el término "arquitectura del sueño fragmentada" significa un individuo, tal como un paciente con un trastorno del sueño, pasa la mayoría de su periodo de sueño en las etapas 1 y 2 de sueño NREM, periodos de sueño más ligero a partir de los cuales el individuo se puede excitar fácilmente a un estado de vigilia mediante estímulos externos limitados. Como resultado, los ciclos del individuo a través de etapas frecuentes de sueño ligero interrumpidas por frecuentes despertares a lo largo del periodo de sueño. Muchos trastornos del sueño se caracterizan por una arquitectura del sueño fragmentada. Por ejemplo, muchos pacientes mayores de edad con quejas sobre el sueño tienen dificultades en conseguir tramos de sueño reparador más largos (etapas 3 y 4 de NREM) en vez de pasar la mayoría de su periodo de sueño en las etapas 1 y 2 de sueño NREM.

A diferencia de la arquitectura del sueño fragmentada, tal como se usa en el presente documento el término "consolidación del sueño" significa un estado en el que el número de etapas del sueño NREM, particularmente las Etapas 3 y 4, y la longitud de aquellas etapas del sueño aumentan, mientras que el número y longitud de etapas del despertar disminuyen. En esencia, la arquitectura del paciente con trastorno del sueño se consolida a un estado del sueño con periodos aumentados de sueño y pocos despertares durante la noche y la mayoría del tiempo se pasa en sueño de onda lenta (etapas 3 y 4) con poca oscilación de la etapa 1 y 2 del sueño. Los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces en los modelos de consolidación del sueño de tal manera que el paciente con sueño fragmentado anteriormente puede conseguir ahora la restauración, del sueño de onda lenta durante periodos de tiempo más largos, más consistentes.

A medida que el sueño se mueve desde la etapa 1 a etapas posteriores, el ritmo cardiaco y la tensión arterial disminuyen, la tasa metabólica y el consumo de glucosa bajan, y los músculos se relajan. En la arquitectura normal del sueño, el sueño NREM se desarrolla en hasta aproximadamente un 75 % del periodo total de sueño; etapa 1 que representa un 5-10 % del periodo total de sueño, etapa 2 durante aproximadamente un 45-50 %, etapa 3 aproximadamente un 12 %, y la etapa 4 un 13-15 %. Aproximadamente 90 minutos después del inicio del sueño, el sueño NREM da paso al primer episodio de sueño REM de la noche. REM se desarrolla aproximadamente en un 25 % del periodo total de sueño. En contraste con el sueño NREM, el sueño REM se caracteriza por pulso, la respiración y tensión arterial elevados, así como otros modelos fisiológicos similares a los observados en la etapa activa del despertar. De este modo, el sueño REM es también conocido como "sueño paradójico". El inicio del sueño se produce durante el sueño NREM y tarda 10-20 minutos en adultos jóvenes sanos. Las cuatro etapas del sueño NREM junto con la fase REM forman un ciclo de sueño completo que se repite a lo largo de la duración del sueño, usualmente cuatro o cinco veces. La naturaleza cíclica del sueño es regular y fiable; se produce un periodo REM aproximadamente cada 90 minutos durante la noche. Sin embargo, el primer periodo REM tiende a ser más corto, tarda a menudo menos de 10 minutos, mientras que los últimos periodos REM pueden tardar hasta 40 minutos. A medida que se envejece, el tiempo entre el que se retira y se inicia el sueño aumenta y la cantidad total de sueño durante la noche disminuye debido a los cambios en la arquitectura del sueño que afectan negativamente al mantenimiento así como a la calidad del sueño. El sueño NREM (particularmente las etapas 3 y 4) y REM se reducen. Sin embargo, la etapa 1 del sueño NREM, que es el sueño más ligero, aumenta con la edad.

Tal como se usa en el presente documento, el término "potencia delta" significa una medida de la actividad de EEG en el intervalo de 0,5 a 3,5 Hz durante el sueño NREM y se piensa que es una medida del sueño más profundo, y más recuperador. Se ha teorizado que la potencia delta es una medida de un proceso teórico denominado Proceso S y se piensa que está inversamente relacionada con la cantidad de sueño de las experiencias de un individuo durante un periodo de sueño dado. El sueño está controlado por mecanismos homeostáticos; por lo tanto, cuanto menor sea el sueño mayores son las ganas de soñar. Se cree que el Proceso S se desarrolla a lo largo del periodo de vigilia y que se descarga más eficazmente durante el sueño de potencia delta. La potencia delta es una medida de la magnitud del

Proceso S antes del periodo de sueño. Cuanto más tiempo permanece uno despierto, mayor es el Proceso S o las ganas de soñar mayor es la potencia delta durante el sueño NREM. Sin embargo, individuos con trastornos del sueño tienen dificultad en conseguir y mantener el sueño de onda delta, y de esta manera tienen un desarrollo mayor del Proceso S con capacidad limitada de descargar este desarrollo durante el sueño. Los agonistas de 5-HT<sub>2A</sub> se ensayaron preclínica y clínicamente para imitar el efecto de privación del sueño en potencia delta, sugiriendo que los sujetos con trastornos del sueño tratados con un agonista o antagonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> serán capaces de conseguir un sueño reparador más profundo. No se han observado estos mismos efectos con los farmacotratamientos comercializados actualmente. Además, los farmacotratamientos comercializados actualmente para el sueño tienen efectos secundarios tales como efectos de resaca o adicción que están asociados con el receptor GABA receptor. Los agonistas inversos de 5-HT<sub>2A</sub> no se dirigen al receptor GABA y de esta manera, los efectos secundarios no son un riesgo.

**Determinaciones objetivas y subjetivas de trastornos del sueño:**

Hay numerosas formas de determinar si el inicio, duración o calidad del sueño (por ejemplo, sueño restaurador o no restaurador) está afectado negativamente o está mejorado. Un método es una determinación subjetiva del paciente, por ejemplo, se siente somnoliento o descansado al despertar. Otros métodos implican la observación del paciente por otra persona durante el sueño, por ejemplo, cuánto tarda el paciente en quedarse dormido, cuántas veces el paciente se despierta durante la noche, lo inquieto que está el paciente durante su sueño, etc. Otro método es medir las etapas del sueño de forma objetiva mediante polisomnografía.

La polisomnografía es la vigilancia de muchos parámetros electrofisiológicos durante el sueño y, por lo general, incluye medidas de la actividad del EEG, actividad electrocuclográfica y actividad electromiográfica, así como otras medidas. Estos resultados, junto con las observaciones, pueden medir no solo la latencia del sueño (la cantidad de tiempo necesario para quedarse dormido), sino también la continuidad del sueño (balance global entre sueño y vigilia) y la consolidación del sueño (porcentaje de tiempo pasado en sueño de onda delta o restaurador) que puede ser un indicador de la calidad del sueño.

Existen cinco etapas diferentes del sueño, que se pueden medir mediante polisomnografía: sueño con movimiento rápido de los ojos (REM) y cuatro etapas de sueño con movimientos no rápidos de los ojos (NREM) (etapas 1, 2, 3 y 4). La etapa 1 de sueño NREM es una transición entre la vigilia y el sueño, y ocupa aproximadamente el 5 % del tiempo que un adulto sano pasa dormido. La etapa 2 de sueño NREM, que se caracteriza por formas de onda específicas en el EEG (husillos y complejos K del sueño), ocupa aproximadamente el 50 % del tiempo que se pasa dormido. Las etapas 3 y 4 de sueño NREM (que se conocen colectivamente como sueño de onda lenta y sueño de onda delta) son los niveles de sueño más profundo y ocupan aproximadamente el 10-20 % del tiempo que se pasa dormido. El sueño REM, durante el que se producen la mayoría de sueños vívidos, ocupa aproximadamente el 20 % del sueño total.

Estas etapas del sueño tienen una organización temporal característica durante la noche. Las etapas 3 y 4 de sueño NREM tienen a producirse durante el primer tercio hasta la primera mitad de la noche, y aumentan su duración en respuesta a una privación del sueño. El sueño REM se produce durante la noche de forma cíclica. Alternando con el sueño NREM aproximadamente cada 80-100 minutos. Los periodos de sueño REM aumentan su duración hacia la mañana. El sueño humano siempre varía de manera característica durante la vida. Tras una estabilidad relativa con grandes cantidades de sueño de onda lenta en la infancia y el principio de la adolescencia, la continuidad y la profundidad del sueño se deterioran durante la etapa de la edad adulta. Este deterioro se refleja en el aumento de la vigilia y sueño de etapa 1 y la disminución en las etapas 3 y 4 del sueño.

Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos del sueño caracterizados por una excesiva somnolencia durante el día tales como la narcolepsia. Los agonistas inversos en el receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> mejoran la calidad del sueño durante la noche lo cual hace que disminuya la excesiva somnolencia diurna.

Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de los trastornos del sueño. Los compuestos de la presente invención son potentes agonistas inversos del receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y pueden ser eficaces en el tratamiento de los trastornos del sueño promoviendo uno o más de los siguientes: reducir el periodo de latencia inicial del sueño (medida de la inducción del sueño), reducción del número de despertares nocturnos, y prolongación de la cantidad de tiempo con sueño de onda delta (medida de la mejora en la calidad del sueño y la consolidación del sueño) sin realizar sueño REM. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces tanto como monoterapia o junto con agentes inductores del sueño, por ejemplo, pero sin limitarse a, antihistaminas.

**6. Patologías relacionadas con la diabetes:**

Aunque la hiperglucemia es la principal causa de la patogénesis de las complicaciones diabéticas tales como la neuropatía periférica diabética (NPD), nefropatía diabética (ND) y retinopatía diabética (RD), también se ha indicado que el aumento en las concentraciones plasmáticas de serotonina en pacientes diabéticos tiene importancia en la progresión de la enfermedad (Pietraszek, M.H., et al. Thrombosis Res. 1992, 66(6), 765-74; y Andrzejewska-Buczko

J., et al., *Klin Oczna*. 1996; 98(2), 101-4). Se cree que la serotonina tiene cierta importancia en el vasospasmo y aumento en la capacidad de agregación plaquetaria. La mejora del flujo sanguíneo microvascular es beneficiosa para las complicaciones diabéticas.

5 Un estudio reciente de Cameron y Cotter en *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. junio de 2003; 367(6):607-14, usó el fármaco antagonista experimental de 5-HT<sub>2A</sub> AT-1015, y otros antagonistas no específicos de 5-HT<sub>2A</sub> incluyendo ritanserina y sarpogrelato. Estos estudios han descubierto que los tres fármacos podían producir una importante corrección (82,6-99,7 %) de un déficit del 19,8 % en la conducción motora del ciático en ratas diabéticas. De manera similar, se revertieron completamente reducciones del 44,7 % y 14,9 % en el flujo sanguíneo endoneural ciático y en la  
10 velocidad de conducción sensorial safena.

En un estudio independiente con pacientes, se evaluó sarpogrelato para la prevención del desarrollo o progresión de nefropatía diabética (Takahashi, T., et al., *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 Nov; 58(2):123-9). En el ensayo clínico de 24 meses de tratamiento, sarpogrelato redujo significativamente el nivel de excreción de albúmina urinaria.

15  
7. Glaucoma

La administración tópica ocular de antagonistas del receptor de 5-HT<sub>2</sub> dio como resultado una disminución en la presión intraocular (PIO) en monos (Chang et al., *J. Ocul Pharmacol* 1:137-147 (1985)) y seres humanos (Mastropasqua et al., *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 224:24-25 (1997)) indicando la utilidad de compuestos similares tales como los agonistas inversos de 5-HT<sub>2A</sub> en el tratamiento de la hipertensión ocular asociada con glaucoma. El antagonista del receptor de 5-HT<sub>22</sub> ketanserina (Mastropasqua más arriba) y sarpogrelato (Takenaka et al., *Investig Ophthalmol Vis Sci* 36:S734 (1995)) han mostrado una IOP significativamente menor en pacientes con glaucoma.

## 25 8. Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una enfermedad desmielinante ocasionada por una infección vírica oportunista de los oligodendrocitos en pacientes inmunocomprometidos. El agente causante es el virus JC, un papovirus ubicuo que infecta la mayoría de la población antes de llegar a la edad adulta y establece una infección latente en el riñón. En hospedadores inmunocomprometidos, el virus puede reactivarse e infectar los oligodendrocitos de forma productiva. Esta enfermedad, que en el pasado era rara, hasta 1984 se notificaba principalmente en personas que padecían trastornos linfoproliferativos, pero ahora es más frecuente ya que se produce en el 4 % de los pacientes con SIDA. Los habitualmente presentan defectos neurológicos focales progresivos que avanzan en severidad, tales como hemiparesis o déficits del campo visual, o con alteraciones en el estado mental. En una IRM del cerebro, aparecen una o más lesiones en la materia blanca; son hiperintensas en las imágenes ponderadas con T2 e hipointensas en las imágenes ponderadas con T1. No existe efecto sobre la masa, y la potenciación por contraste es rara. El diagnóstico se puede confirmar por biopsia cerebral, que demuestra la hibridación *in situ* o inmunohistoquímica. La amplificación de las secuencias del virus JC mediante la reacción en cadena de la polimerasa a partir del CSF puede confirmar el diagnóstico sin necesidad de biopsia [véase, por ejemplo, Antinori et al., *Neurology* (1997) 48:687-694; Berger y Major, *Seminars in Neurology* (1999) 19:193-200; y Portegies, et al., *Eur. J. Neurol.* (2004) 11:297-304]. Actualmente, no existe un tratamiento eficaz. La supervivencia después del diagnóstico es de aproximadamente 3 a 5 meses en pacientes con SIDA.

El virus JC penetra en las células mediante endocitosis dependiente de clatrina mediada por el receptor. La unión del virus JC a células gliales humanas (por ejemplo, oligodendrocitos) induce una señal intracelular que es fundamental para la entrada e infección por un mecanismo dependiente de clatrina inducido por ligando [Querbes y col., *J virology* (2004) 78:250-256]. Recientemente, se ha demostrado que 5-HT<sub>2A</sub> es el receptor en células gliales humanas que median la entrada infecciosa del virus JC mediante endocitosis dependiente de clatrina [Elphick et al., *Science* (2004) 306:1380-1383]. Los antagonistas de 5-HT<sub>2A</sub>, incluyendo ketanserina y ritanserina, inhiben la infección por el virus JC de las células gliales humanas. Ketanserina y ritanserina tienen actividad agonista inversa en 5-HT<sub>2A</sub>.

Los antagonistas de 5-HT<sub>2A</sub> incluidos los agonistas inversos se han considerado útiles en el tratamiento de PML [Elphick y col., *Science* (2004) 306:1380-1383]. El tratamiento profiláctico de pacientes infectados por el VIH con antagonistas de 5-HT<sub>2A</sub> se considera que evita la diseminación del virus JC al sistema nervioso central y el desarrollo de PML. El tratamiento terapéutico agresivo de pacientes con PML se considera que reduce la diseminación del virus dentro del sistema nervioso central y evita episodios adicionales de desmielinización.

En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para tratar la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente que necesita de necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> descrito en el presente documento.

## 9. Hipertensión

Se ha observado que la serotonina desempeña un papel importante en la regulación del tono vascular, vasoconstricción, e hipertensión pulmonar (véase, Deuchar, G. et al. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 18(1):23-31,2005; y Marcos, E. y col., *Circ. Res.* 94(9):1263-70 2004). Ketanserina, un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub>, ha demostrado proteger

contra los choques del sistema circulatorio, hipertensión intracraneal, e isquemia cerebral por insolación (véase, Chang, C. et al. Shock 24(4): 336-340 (2005); y estabilizar la tensión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (véase, Miao, C. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 30(3): 189-193). Mainserina, un agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub>, ha demostrado evitar la hipertensión inducida por la sal DOCA en ratas (véase, Silva, A. Eur. J. Pharmacol. 518(2-3): 152-7 2005).

#### 10. Dolor

Los agonistas inversos de 5-HT<sub>2A</sub> son también eficaces para el tratamiento del dolor. Se ha observado que sarpogrelato proporciona un efecto analgésico significativo tanto sobre el dolor inducido térmicamente en ratas tras la administración intraperitoneal y en el dolor inflamatorio en ratas después de la administración intratecal o intraperitoneal (véase, Nishiyama, T. Eur. J. Pharmacol. 516:18-22 2005). Este mismo agonista inverso de 5-HT<sub>2A</sub> en seres humanos ha demostrado ser un tratamiento eficaz para el dolor en la parte inferior de la espalda, dolor de piernas y entumecimiento asociado a ciática producida por hernia del disco lumbar (véase, Kanayama, M. y col., J. Neurosurg: Spine 2:441-446 2005).

#### Métodos representativos de la invención:

Se describen también en el presente documento métodos para modular la actividad del receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> poniendo en contacto el receptor con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de la agregación plaquetaria que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de una indicación seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, y fibrilación auricular en un individuo que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica.

Se describen también métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en una angioplastia o cirugía de derivación coronaria que comprenden administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica.

Se describen también en el presente documento métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que padece fibrilación atrial, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento del asma en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de un síntoma del asma en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de la inquietud o uno de sus síntomas en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el individuo es una persona anciana cognitivamente intacta.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de la inquietud o uno de sus síntomas en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. En algunas realizaciones, la demencia es la enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, la demencia se debe a enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos. En algunas realizaciones, la demencia se debe a ictus o demencia por múltiples infartos.

En el presente documento también se describen métodos para el tratamiento de un individuo que padece al menos una de las indicaciones seleccionadas entre el grupo que consiste en trastornos del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maníaco, psicosis orgánica o por NOS,

5 trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica y esquizofrenia debida a NOS que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> es haloperidol.

10 Se describen también métodos para el tratamiento de un individuo con autismo infantil, corea de Huntington, o náusea y vómitos debidos a quimioterapia o anticuerpos quimioterapéuticos que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> es haloperidol.

15 Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de la esquizofrenia en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> es haloperidol.

20 También se describen en el presente documento métodos para el tratamiento para aliviar los síntomas negativos de la esquizofrenia inducidos por la administración de haloperidol en un individuo que padece esquizofrenia, que comprende administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en formas farmacéuticas independientes. En algunas realizaciones, el haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en una forma farmacéutica individual.

30 Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de trastorno del sueño en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una composición farmacéutica.

35 En algunas realizaciones, el trastorno del sueño es una disomnía. En algunas realizaciones, la disomnía se selecciona entre el grupo que consiste en insomnio psicofisiológico, percepción incorrecta del estado del sueño, insomnio idiopático, síndrome obstructivo de apnea del sueño, síndrome central de apnea del sueño, síndrome de hipoventilación alveolar central, trastorno periódico del movimiento de las extremidades, síndrome de piernas inquietas, higiene inadecuada del sueño, trastorno ambiental del sueño, insomnio por altitud, trastorno de ajuste del sueño, síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño por ajuste del límite, trastorno de asociación en el inicio del sueño, síndrome de comida o bebida nocturna, trastorno del sueño hipnótico dependiente, trastorno del sueño estimulante dependiente, trastorno del sueño dependiente de alcohol, trastorno del sueño inducido por toxinas, síndrome de cambio de la zona horaria (jet lag), trastorno del sueño por cambio de trabajo, modelo de sueño-despertar irregular, síndrome de fase del sueño retrasada, síndrome de fase del sueño avanzada, y un trastorno de sueño-despertar no de 24 horas.

45 En algunas realizaciones, el trastorno del sueño es una parasomnía. En algunas realizaciones, la parasomnía se selecciona entre el grupo que consiste en despertares con confusión, sonambulismo y terrores del sueño, trastorno del movimiento rítmico, inicios del sueño, hablar en sueños y calambres en las piernas. En algunas realizaciones, el trastorno del sueño se caracteriza por una excesiva somnolencia diurna tal como narcolepsia.

50 En algunas realizaciones, el trastorno del sueño está asociado con un trastorno médico o psiquiátrico. En algunas realizaciones, el trastorno médico o psiquiátrico se selecciona entre el grupo que consiste en psicosis, trastornos del estado de ánimo, trastornos de la ansiedad, trastorno por pánico, alcoholismo, trastornos cerebrales degenerativos, demencia, parkinsonismo, insomnio familiar fatal, epilepsia relacionada con el sueño, estado eléctrico del sueño epiléptico, asma relacionada con sueño, mareos por sueño, isquemia cardiaca nocturna, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma relacionada con sueño, reflujo gastroesofágico relacionado con sueño, enfermedad de úlcera péptica, síndrome de fibrositis, artrosis, artritis reumatoide, fibromialgia y trastorno del sueño posterior a cirugía.

55 Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento una composición farmacéutica.

60 En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es neuropatía periférica diabética. En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es nefropatía diabética.

65 En algunas realizaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es retinopatía diabética.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento del glaucoma u otras enfermedades del

ojo con presión intraocular anómala.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente invención o con una composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno linfoproliferativo. En algunas realizaciones, el trastorno linfoproliferativo es leucemia o linfoma. En algunas realizaciones, la leucemia o linfoma es una leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin, o similares.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno mieloproliferativo. En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene carcinomatosis.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene una enfermedad granulomatosa o inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad granulomatosa o inflamatoria es tuberculosis o sarcoidosis.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está inmunocomprometido. En algunas realizaciones, el individuo inmunocomprometido tiene afectada negativamente la inmunidad celular. En algunas realizaciones, la afectación negativa de la inmunidad celular comprende una inmunidad afectada negativamente de los linfocitos T.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está infectado por el VIH. En algunas realizaciones, el individuo infectado con VIH tiene un recuento de células CD4+ de  $\leq 200/\text{mm}^3$ . En algunas realizaciones, el individuo infectado por el VIH tiene SIDA. En algunas realizaciones, el individuo infectado por el VIH tiene un complejo vinculado al SIDA (ARC). En determinadas realizaciones, ARC se define como la presencia de dos recuentos sucesivos de células CD4+ por debajo de  $200/\text{mm}^3$  y al menos dos de los siguientes signos o síntomas: leucoplasia pilosa oral, candidiasis oral recurrente, pérdida de peso de al menos 2,5 kg o 10 % del peso corporal en los últimos seis meses, herpes zoster multidermatomal, temperatura superior a 38,5 °C durante más de 14 días consecutivos o más de 15 días en un periodo de 30 días, o diarrea con más de tres deposiciones líquidas al día durante al menos 30 días [véase, por ejemplo, Yamada y col., Clin. Diagn. Virol. (1993) 1:245-256].

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está sometido a tratamiento inmunosupresor. En algunas realizaciones, el tratamiento inmunosupresor comprende administrar un agente inmunosupresor [véanse, por ejemplo, Mueller, Ann Thorac Surg (2004) 77:354-362; y Krieger y Emre, Pediatr Transplantation (2004) 8:594-599]. En algunas realizaciones, el tratamiento inmunosupresor comprende administrar un agente inmunosupresor seleccionado del grupo que consiste en corticoesteroides (por ejemplo, prednisona y similares), inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, y similares), agentes antiproliferativos (por ejemplo, azatioprina, mofetilo de micofenolato, sirolimus, everolimus, y similares), agentes que disminuyen los linfocitos T (por ejemplo, anticuerpo monoclonal (mAb) OKT@3, inmunotoxina FN18-CRM9 contra CD3, mAb Campath-1H (anti-CD52), mAb contra CD4, mAb contra el receptor de los linfocitos T, y similares), mAb contra el receptor de -IL-2 (CD25) (por ejemplo, basiliximab, daclizumab, y similares), inhibidores de la coestimulación (por ejemplo, CTLA4-Ig, mAb contra CD154 (ligando CD40), y similares), deoxispergualina y sus análogos (por ejemplo, 15-DSG, LF-08-0299, LF14-0195, y similares), leflunomida y sus análogos (por ejemplo, leflunomida, FK778, FK779, y similares), FTY720, anticuerpo monoclonal dirigido contra la alfa-4-integrina, y anticuerpo monoclonal RB dirigido contra CD45. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y el compuesto o composición farmacéutica se administran en formas farmacéuticas independientes. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y el compuesto o composición farmacéutica se administran en la misma forma farmacéutica.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está sometido a tratamiento inmunosupresor después de un trasplante de órganos. En algunas realizaciones, el órgano es hígado, riñón, pulmón, corazón, o similares [véase, por ejemplo, Singh y col., Transplantation (2000) 69:467-472].

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está sometido a tratamiento para una enfermedad reumática. En algunas realizaciones, la enfermedad reumática es lupus sistémico eritematoso o similar.

En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica inhiben la infección por el virus JC de las células gliales humanas.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar la hipertensión en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar el dolor en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procesos para preparar una composición que comprenden premezclar un compuesto de acuerdo con las realizaciones descritas en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Un aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub>.

Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno es la agregación plaquetaria.

10 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno se selecciona entre el grupo consistente en enfermedades de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, y fibrilación auricular.

15 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno es la formación de un coágulo sanguíneo es una angioplastia o una cirugía individual de derivación coronaria.

20 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno es la formación de un coágulo sanguíneo en un individuo que padece fibrilación auricular.

25 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno es asma.

Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno es un síntoma de asma.

30 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno es inquietud o uno de sus síntomas en un individuo. En algunas realizaciones el individuo es un individuo anciano cognitivamente intacto.

35 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno es inquietud o uno de sus síntomas en un individuo que padece demencia. En algunas realizaciones, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. En alguna realización, la demencia es enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington. En algunas realizaciones, la demencia se debe a enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos. En algunas realizaciones, la demencia se debe a ictus o demencia por múltiples infartos.

40 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> que comprende además un antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> donde el trastorno se selecciona entre que grupo que consiste en un trastorno del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maníaco, psicosis orgánica o por NOS, trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica y esquizofrenia debida a NOS. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> es haloperidol.

50 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> que comprende además un antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> donde el trastorno es autismo infantil, corea de Huntington, o náuseas y vómitos ocasionados por la quimioterapia o los anticuerpos quimioterapéuticos. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> es haloperidol.

55 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> que comprende además un antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> donde el trastorno es esquizofrenia. En algunas realizaciones, el antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub> es haloperidol.

60 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno es un síntoma o síntomas negativos de esquizofrenia mediante la administración de haloperidol.

65 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el haloperidol y el compuesto o la composición farmacéutica se administran en formas farmacéuticas independientes.

Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el haloperidol y el compuesto y la composición farmacéutica se administran en una forma farmacéutica independiente.

- 5 Una realización de la presente invención es el uso de un compuesto en la producción de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub> donde el trastorno es leucoencefalopatía multifocal progresiva.

10 Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

15 Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub>, como se describe en el presente documento, en el cuerpo humano o animal mediante tratamiento.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño, como se describe en el presente documento, en el cuerpo humano o animal mediante tratamiento.

20 Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en un método para el tratamiento de la agregación plaquetaria en el cuerpo humano o animal mediante tratamiento.

25 Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en un método para el método de tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en el cuerpo humano o animal mediante tratamiento.

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

30 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones pertenecen a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica que comprende premezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de los compuestos descritos en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 Las formulaciones se pueden preparar por cualquier método adecuado, de forma típica por mezclado uniforme del principio o principios activos con portadores líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas, y a continuación, si es necesario, conformar la mezcla resultante con la forma deseada.

45 Los excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, agentes humectantes aceptables, lubricantes para empastillado, y desintegrantes se pueden utilizar en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en la forma de disoluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, y jarabes. Como alternativa, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que se puede reconstituir con agua u otro vehículo líquido adecuado antes del uso. Aditivos adicionales tales como agentes suspensores o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes, y aromatizantes y colorantes se pueden añadir a las preparaciones líquidas. Las formas farmacéuticas parenterales se pueden preparar disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilizando mediante filtro la disolución antes de rellenar y precintar un vial o ampolla adecuados. Estos son simplemente unos pocos ejemplos de los muchos métodos adecuados bien conocidos para preparar formas farmacéuticas.

55 Un compuesto de la presente invención se puede formular como composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas del experto en la materia. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, además de los citados en el presente documento, son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro, A. R., et al.).

60 Cuando sea posible que, para uso en el tratamiento de, un compuesto de la invención pueda, en un uso alternativo, administrarse como una sustancia química bruta o pura, es preferible sin embargo presentar la composición o el principio activo como una formulación o composición farmacéutica que comprenda además un portador farmacéuticamente aceptable.

65 Por tanto, la invención proporciona adicionalmente formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más portadores

farmacéuticamente aceptables y/o componentes profilácticos. El portador o portadores son "aceptables" en el sentido de ser compatible con el resto de componentes de la formulación y no ser demasiado perjudiciales para el receptor de los mismos.

5 Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para su administración por inhalación, insuflación o mediante un parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una tasa controlada presentando el fármaco para absorción de una forma eficaz con un mínimo de degradación del fármaco. Normalmente, los parches transdérmicos comprenden una capa de soporte impermeable, un adhesivo individual sensible a la presión y una capa protectora extraíble con un revestimiento de separación. Una persona normalmente experta en la materia entenderá y apreciará las técnicas adecuadas para fabricar un parche transdérmico con la eficacia deseada basándose en las necesidades del experto.

10 Los compuestos de la presente invención, junto con un adyuvante convencional, transportador, o diluyente, se pueden poner por tanto en forma de formulaciones farmacéuticas y sus formulaciones farmacéuticas, y en dicha forma se pueden utilizar como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con las mismas, todas para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de disoluciones estériles inyectables para uso parenteral (incluido el subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas farmacéuticas pueden incluir componentes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas farmacéuticas pueden contener cualquier cantidad eficaz del principio activo junto por el intervalo de dosis diaria prevista para su uso.

15 Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica está preparada preferentemente en forma de una dosificación unitaria que contiene una cantidad concreta del principio activo. Ejemplos de dichas formas farmacéuticas son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El principio activo también se puede administrar por inyección como composición donde, por ejemplo, solución salina, dextrosa o agua se pueden utilizar como un portador farmacéuticamente aceptable.

20 Los compuestos de la presente invención o un solvato o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos se pueden utilizar como principios activos de las composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor de 5-HT<sub>2A</sub>. El término "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y debe denotar un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico principal, por oposición a un "principio inactivo" que se reconocería de forma general como que no proporciona un beneficio terapéutico.

25 La dosis, cuando se utilizan los compuestos de la presente invención, pueden variar entre límites amplios, tal como es habitual y conocido por el médico, se puede ajustar a las dolencias del individuo en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, del estado físico del paciente, del compuesto utilizado o de si se trata de una patología aguda o crónica que se va a tratar o bien se va a realizar una profilaxis o bien si se van a administrar principios activos adicionales además de los compuestos de la presente invención. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, de 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, de 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg, y aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Se pueden administrar múltiples dosis durante el día, especialmente cuando se consideran necesarias cantidades elevadas, por ejemplo 2, 3 o 4, dosis. Dependiendo del individuo y según se considere adecuado por el médico o el cuidador del paciente, puede ser necesario modificar al alza o a la baja las dosis descritas en el presente documento.

30 La cantidad de principio activo, o de sal activa o derivado del mismo, necesaria para su uso en el tratamiento variará no solo dependiendo de la sal concreta seleccionada, sino también de la vía de administración, la naturaleza de la dolencia que se va a tratar y de la edad y estado físico del paciente y finalmente dependerá del criterio del medio o especialista médico que atiende al paciente. En general, un experto en la materia sabe cómo extrapolar los datos *in vivo* obtenidos en un sistema modelo, de forma típica un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden estar simplemente basadas en el peso del modelo animal comparado con el otro, como un mamífero, preferentemente un ser humano, sin embargo, con mayor frecuencia, estas extrapolaciones no están simplemente basados en los pesos, sino en su lugar incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del paciente, de la gravedad de la enfermedad, de la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológico del compuesto concreto utilizado, de si se utiliza un sistema de administración de fármaco, o de si se trata de una patología aguda o crónica que se trata o bien se realiza una profilaxis o bien si se

5 administran principios activos adicionales además de los compuestos de la presente invención y como parte de una combinación de fármacos. La pauta terapéutica para tratar una patología con los compuestos y/o composiciones de la presente invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores como los citados anteriormente. Por tanto, la pauta terapéutica real puede variar ampliamente y por tanto se puede desviar de una pauta terapéutica preferida, y el experto en la materia reconocerá que dosis y pautas terapéuticas diferentes de los intervalos típicos se pueden ensayar y, cuando sea adecuado, se pueden utilizar en los métodos de la presente invención.

10 La dosis adecuada puede estar presente convenientemente en monodosis o como dosis dividida administrada en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones discretas administradas libremente separadas. La dosis diaria se puede dividir, especialmente cuando se administran cantidades elevadas tal como se considera necesario, en varias, por ejemplo 2, 3 o 4, administraciones parciales. Si es adecuado, dependiendo del comportamiento individual, puede ser necesario modificar al alza o a la baja la dosis diaria indicada.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Será evidente para los expertos en la materia que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender, como principio activo, bien un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

20 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, la selección de un portador farmacéuticamente aceptable puede ser tanto un sólido, como un líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante.

En los polvos, el transportador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

30 En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene la capacidad aglutinante necesaria en las proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

35 Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades porcentuales variables del principio activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede contener de 0,5 a aproximadamente 90 por ciento del principio activo; sin embargo, un experto sabría cuando son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los portadores adecuados para polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de fusión a baja temperatura, manteca de cacao, y similares. Se pretende que el término "preparación", incluya la formulación del principio activo con material encapsulante como transportador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin transportadores, está rodeado por un transportador, que de esta manera está asociado al anterior. De manera similar, se incluyen sellos y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos, y pastillas para chupar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

45 Para preparar supositorios, una cera de fusión a baja temperatura, tal como una combinación de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde en primer lugar y el componente activo se dispersa homogéneamente en el anterior, tal como por agitación. La mezcla homogénea molida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y por tanto solidificar.

50 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo los portadores conocidos en la técnica que sean adecuados.

55 Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o disoluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, se pueden formular preparaciones líquidas para inyección parenteral como disoluciones en una disolución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles, en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite suave no volátil incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, encuentran uso ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

65 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden por tanto formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en dosis

- unitarias en ampollas, jeringuillas precargadas, contenedores de infusión de pequeños volúmenes o multidosis con un conservante añadido. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización de una disolución, para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, exenta de pirógeno, antes de su uso.
- Se pueden preparar formulaciones acuosas para uso oral disolviendo o suspendiendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, aromas, agentes estabilizantes y espesantes, según se desee.
- Se pueden preparar suspensiones acuosas adecuadas para uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, u otros agentes suspensores bien conocidos.
- Se incluyen también preparaciones en forma sólida que están previstas que se conviertan, rápidamente antes del uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.
- Para administración tópica a la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.
- Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y por lo general contienen también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes suspensores, agentes espesantes, o agentes colorantes.
- Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que incluyen principio activo con una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.
- Las disoluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o spray. Las formulaciones se pueden proporcionar en recipientes monodosis o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto se puede conseguir por administración al paciente cuando sea adecuado, volumen predeterminado de la disolución o suspensión. En el caso de un spray, esto puede lograrse, por ejemplo, mediante una bomba de pulverización para atomización medida.
- La administración al tracto respiratorio también se puede conseguir mediante una formulación en aerosol en la que se proporciona el principio activo en un envase presurizado con un propulsor adecuado. Si los compuestos de la presente invención, o las composiciones farmacéuticas que las comprenden se administran en forma de aerosoles, por ejemplo, como aerosoles nasales, o por inhalación, esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando un pulverizador, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un equipo de inhalación, un inhalador de dosis medida o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para administración de los compuestos de la presente invención en forma de aerosol se pueden preparar siguiendo procedimientos bien conocidos del experto en la materia. Para su preparación, por ejemplo, las disoluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención en agua, mezclas de alcohol/agua o disoluciones salinas adecuadas se pueden utilizar con los aditivos habituales, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros, y, si es adecuado, propulsores convencionales, que incluyen por ejemplo dióxido de carbono, CFC, tales como, diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano, o diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol también puede contener de manera conveniente un tensioactivo, tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar mediante la provisión de una válvula de medida.
- En las formulaciones previstas para su administración al tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales, el compuesto por lo general tendrá un tamaño de partícula más pequeño, por ejemplo, en el intervalo de 10 micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante micronización. Cuando se desee, se pueden utilizar formulaciones adaptadas para proporcionar la liberación continua del principio activo.
- Alternativamente, los principios activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla pulverulenta del compuesto en una base de polvo adecuada como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). De forma cómoda, el transportador pulverulento puede formar un gel en la cavidad nasal. La composición pulverulenta puede presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o envases tipo blíster desde donde el polvo se puede administrar mediante un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas farmacéuticas unitarias. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello, o las propias pastillas para chupar, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas formas envasadas.

Los comprimidos o cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa son las composiciones preferidas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir de manera opcional como sales farmacéuticamente aceptables incluyendo sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero sin limitación, acético, benzenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares, así como aquellas sales farmacéuticamente aceptables relacionadas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66,2 (1977).

Las sales de adición de ácido se pueden obtener como productos directos de la síntesis del compuesto. Como alternativa, la base libre se puede disolver en un disolvente adecuado que contiene el ácido adecuado, y la sal se puede aislar evaporando el disolvente, o bien separando la sal y el disolvente. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes convencionales de bajo peso molecular usando procedimientos conocidos del experto en la materia.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica para "tratamiento combinado" que comprende premezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de los compuestos descritas en el presente documento, junto con al menos un agente farmacéutico conocido tal como se ha descrito en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se resalta que cuando los moduladores del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> se utilizan como principios activos en una composición farmacéutica, estas no se pretenden para uso exclusivo en seres humanos, sino también en otros animales no humanos. De hecho, avances recientes en el campo de la atención sanitaria a animales obligan a tener en cuenta el uso de principios activos, tales como moduladores del receptor de 5-HT<sub>2A</sub>, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por 5-HT<sub>2A</sub> en animales domésticos (por ejemplo, gatos y perros) y en otros animales domésticos (por ejemplo, tales como vacas, pollos, pescado, etc.). Las personas normalmente expertas en la materia rápidamente comprenderán la utilidad de dichos compuestos en este tipo de escenarios.

#### **TRATAMIENTOS COMBINADOS:**

Aunque los compuestos de la presente invención se pueden administrar como un único agente farmacéutico (es decir, monoterapia), se pueden utilizar junto con otros agentes farmacéuticos (es decir, tratamiento combinado) para el tratamiento de las enfermedades/dolencias/trastornos descritos en el presente documento. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención incluye métodos de tratamiento de enfermedades asociadas al receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> que comprenden administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención junto con uno o más agentes farmacéuticos adicionales como se describe en el presente documento.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen otros fármacos antiplaquetarios, antitrombóticos o anticoagulantes, agentes antiarrítmicos, inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterilo (CETP), Niacina o análogos de niacina, Adenosina o análogos de adenosina, Nitroglicerina o nitratos, agentes protrombóticos, y similares. Otros agentes farmacéuticos, que incluyen los agentes que se muestran *más abajo*, son bien conocidos o serán fácilmente evidentes a la luz de la presente divulgación, para una persona normalmente experta en la materia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también combinados con otros fármacos antiplaquetarios, antitrombóticos o anticoagulantes tales como inhibidores de la trombina, inhibidores de la agregación plaquetaria tales como aspirina, clopidogrel (Plavix®), ticlopidina o CS-747 {es decir, éster del ácido 5-[2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il acético y su metabolito activo R-99224, ácido (Z)-2-[1-[2-ciclopropil-1(S)-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-4(R)-sulfanilpiperidin-3-ilideno]acético}, abciximab (ReoPro®), eptifibatida (Integrilin®), tirofiban (Aggrastat®), warfarina, heparinas de bajo peso molecular (tales como LOVENOX), bloqueantes de GPIIb/GPIIIa, inhibidores de PAI-1 tales como XR-330 [es decir, (3Z,6Z)-3-Bencilideno-6-(4-metoxibencilideno)-1-metilpiperazina-2,5-diona] y T-686 [es decir, 3(E)-Bencilideno-4(E)-(3,4,5-trimetoxibencilideno)pirrolidina-2,5-diona], inhibidores de la  $\alpha$ -2-antiplasmina tales como anticuerpos dirigidos contra la anti- $\alpha$ -2-antiplasmina y antagonistas del receptor de tromboxano (tales como ifetroban), miméticos de la prostaciclina, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), tales como dipiridamol (Persantine®) o cilostazol, inhibidores de PDE

combinados con antagonistas del receptor de tromboxano/inhibidores de la tromboxano A sintetasa (tales como picotamida), antagonistas del receptor de la serotonina-2 (tales como ketanserina), antagonistas del receptor del fibrinógeno, agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522, e itavastatina (Nissan/Kowa); inhibidores  
 5 microsómicos de la proteína de transporte de triglicéridos (tales como se describen en las Patentes de los EE.UU. N<sup>os</sup> 5.739.135, 5.712.279 y 5.760.246), agentes antihipertensores tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (por ejemplo, captopril, lisinopril o fosinopril); antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo, irbesartán, losartán o valsartán); y/o inhibidores de ACE/NEP (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat); β-bloqueantes (tales como propranolol, nadolol y carvedilol), inhibidores de PDE junto con aspirina, ifetroban, picotamida,  
 10 ketanserina, o clopidogrel (Plavix®) y similares.

Se puede usar también el compuesto de la presente invención combinado con agentes antiarrítmicos tales como para fibrilación auricular, por ejemplo, amiodarona o dofetilida.

15 Se puede usar también el compuesto de la presente invención junto con inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) para la dislipidemia y la aterosclerosis, Niacina o análogos de niacina para la dislipidemia y la aterosclerosis, Adenosina o análogos de la adenosina para la vasodilatación, Nitroglicerina o nitratos para la vasodilatación.

20 Se pueden usar los compuestos de la presente invención combinados con agentes protrombóticos, tales como el activador del plasminógeno tisular (natural o recombinante), una estreptoquinasa, reteplasa, activasa, lanoteplasa, uroquinasa, prouroquinasa, un complejo aislado del activador del plasminógeno de la estreptoquinasa (ASPAC), activadores del plasminógeno de las glándulas salivales animales, y similares. Los compuestos de la presente invención se pueden usar también combinados con agonistas β-adrenérgicos tales como albuterol, terbutalina,  
 25 formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol, o fenoterol; agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio; corticoesteroides antiinflamatorios tales como beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, flunisolida o dexametasona; y agentes antiinflamatorios tales como cromolina, nedocromil, teofilina, zileuton, zafirlukast, monteleukast y pranleukast.

30 Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen también antirretrovíricos [véase, por ejemplo, Turpin, Expert Rev Anti Infect Ther (2003) 1:97-128]. Algunas realizaciones de la presente invención incluyen métodos de tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva que se describen en el presente documento que comprenden administrar a un individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención junto con al menos un agente  
 35 farmacéutico seleccionado entre el grupo que consiste en: inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (por ejemplo, Retrovir®, Eпивir®, Combivir®, Hivid®, Videx®, Trizvir®, Zerit®, Ziagen®, Vired®, Emtricitabina, DAPD, y similares), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo, Virammune®, Rescriptor®, Sustiva®, GW687, DPC083, TMC 125, Emivirina, Capravirina, BMS 561390, UC-781 y otras oxatiin carboxianilidas, SJ-3366, Alquenildiarilmetano (ADAM), Tivirapina, Calanolida A, HBY097, Lovirida, Derivados de la familia HEPT, Derivados  
 40 TIBO, y similares), inhibidores de la proteasa (por ejemplo, Fortovase®, Invirase®, Novir®, Crixivan®, Viracep®, Ageberase®, Kaletra®, Atazanavir, Tipranavir, DMP450, y similares), inhibidores de la interacción VIH-célula (por ejemplo, CD4 soluble, CD4 conjugado a toxina, anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD4 o gp 120, PRO 542, sulfato de dextrano, Rersobeno, FP-23199, Cianovirin-N, zintevir (T30177, AR177), ácido L-achicórico y los derivados, y similares), ligandos inhibidores de coreceptores (por ejemplo, R5, X4, ligandos modificados (R5), ligandos modificados (X4), y similares), inhibidores coreceptores de X4 (por ejemplo, T22, T134, ALX40-4C, AMD3100, derivados de biclam, y similares), inhibidores coreceptores de R5 (por ejemplo, TAK-779, SCH-C (SCH-351125), SCH-D (SCH-350634), NSC 651016, ONO Pharmaceutical, Merck, y similares), inhibidores de fusión (por ejemplo, Fuzeon® (T-20, DP 178, enfuvritida) trimeris, T-1249, TMC125, y similares), inhibidores de la integrasa (por ejemplo, 5CITEP, L731.988, L708.906, L-870.812, S-1360, y similares), inhibidores NCp7 del dedo de Zn de la nucleocápsida  
 50 (por ejemplo, NOBA, DIBA, ditianos, PD-161374, tioésteres de piridinioalcanoílo (PATES), azodicarbonamida (ADA), 2,2 ditio bisbenzamidamida cíclica, y similares), inhibidores de la ARNasa H (por ejemplo, BBHN, CPHM PD-26388, y similares), inhibidores de Tat (por ejemplo, mutantes negativos dominantes, Ro24.-7429, Ro5.-3335, y similares), inhibidores de Rev (por ejemplo, mutantes negativos dominantes, Leptomycin B, PKF050-638, y similares), inhibidores de la transcripción (por ejemplo, Temacrazina, K-12 y K-37, EM2487, y similares), inhibidores del ensamblaje/maduración de VIH (por ejemplo, CAP-1 y CAP-2, y similares), y agentes farmacéuticos dirigidos a dianas celulares dirigidas contra VIH (por ejemplo, LB6-B275 y HRM 1275, inhibidores de Cdk9, y similares).

En una realización determinada, se puede usar un compuesto de la invención junto con tratamiento antirretrovírico muy activo (HAART). Cuando se usan fármacos antirretrovíricos en combinaciones de tres o cuatro fármacos, este  
 60 tratamiento se denomina HAART [véase, por ejemplo, Portegies, et al., Eur. J. Neurol. (2004) 11:297-304].

De acuerdo con la presente invención, la combinación de un compuesto de la presente invención y un agente farmacéutico puede prepararse mezclando los componentes activos respectivos tanto juntos como de manera independiente con un vehículo, excipiente, aglutinante, diluyente farmacéuticamente aceptable etc., como se describe  
 65 en el presente documento, y administrar la mezcla o las mezclas tanto de forma oral o no oral como composición(es) farmacéuticas. Cuando un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula (Ia) se administran como un

tratamiento combinado con otro compuesto activo, se pueden combinar cada uno como formulaciones farmacéuticas independientes dadas al mismo tiempo o en diferentes momentos. Como alternativa, en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula (Ia) y el(los) agente(s) farmacéutico(s) como una única composición farmacéutica.

5

## OTRAS UTILIDADES

Otro objeto de la presente invención se refiere a compuestos radiomarcados de la presente invención que se utilizarían no solamente para las imágenes radiológicas sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor de 5-HT<sub>2A</sub> en muestras de tejidos, incluyendo seres humanos, y para identificar ligandos del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> mediante inhibición de la unión de un compuesto radiomarcado. Es un objeto adicional de la presente invención desarrollar nuevos ensayos del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> que comprenden dichos compuestos radiomarcados.

10

La presente invención abarca compuestos de la presente invención marcados isotópicamente. Los compuestos marcados "isotópicamente" o "radiomarcados" son aquellos que son idénticos a los compuestos descritos en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra de forma típica en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, <sup>2</sup>H (escrito también como D para deuterio), <sup>3</sup>H (escrito también como T para tritio), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>75</sup>Br, <sup>79</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I e <sup>131</sup>I. El radionucleido que se incorpora a los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para el marcado *in vitro* del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> y los ensayos de competición, los compuestos que incorporan <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>82</sup>Br, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>35</sup>S o serán generalmente más útiles. Para aplicaciones de radioimágenes <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br o <sup>77</sup>Br serán generalmente más útiles.

15

20

25

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto de Fórmula (Ia) que se ha incorporado como al menos un radionucleido; en algunas realizaciones, el radionucleido se selecciona entre el grupo que consiste en <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>35</sup>S y <sup>82</sup>Br.

30

Algunos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención son útiles en ensayos de distribución tisular del compuesto y/o el sustrato. En algunas realizaciones, los radionucleidos <sup>3</sup>H y/o los isótopos <sup>14</sup>C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, <sup>2</sup>H) puede conseguir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida aumentada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos) y por tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. Se pueden preparar compuestos isotópicamente marcados de la presente invención mediante los siguientes procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas *anteriores* y en los Ejemplos *posteriores*, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos. Otros métodos sintéticos que son útiles se describen *más abajo*. Además, deberá entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser tanto el isótopo más frecuente de dichos átomos o el radioisótopo más raro o un isótopo no radioactivo.

35

40

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos a compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica. Estos métodos sintéticos, por ejemplo, que incorporan niveles de actividad de tritio a las moléculas diana, son los siguientes:

45

A. Reducción catalítica con tritio gaseoso - Este procedimiento normalmente produce productos con elevada actividad específica y requiere precursores halogenados o no saturados.

B. Reducción con borohidruro de sodio [<sup>3</sup>H] - Este procedimiento es bastante barato y requiere precursores que incluyen grupos funcionales que se puedan reducir tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.

50

C. Reducción con hidruro de aluminio litio [<sup>3</sup>H] - Este procedimiento ofrece productos con casi todas las actividades específicas teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales que se puedan reducir tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.

D. Marcado por exposición a tritio gaseoso -Este procedimiento implica exponer precursores que contienen protones intercambiables a tritio gaseoso en presencia de un catalizador adecuado.

55

E. *N*-metilación usando yoduro de metilo [<sup>3</sup>H] - Este procedimiento se ha empleado usualmente para preparar productos de *O*-metilo o *N*-metilo (<sup>3</sup>H) tratando los precursores adecuados con un yoduro de metilo de elevada actividad específica (<sup>3</sup>H). Por lo general, este método proporciona la mayor actividad específica, tales como por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

60

Los métodos sintéticos para incorporar niveles de actividad de <sup>125</sup>I a las moléculas diana incluyen:

A. Reacciones de Sandmeyer y similares - Este procedimiento transforma una amina arílica o heteroarílica en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato, y posteriormente a un compuesto marcado con <sup>125</sup>I utilizando Na<sup>125</sup>I. Un procedimiento representativo se notifica en Zhu, D.-G. y colaboradores en J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.

65

B. Yodación en orto con  $^{125}\text{I}$  de fenoles. Este procedimiento permite la incorporación de  $^{125}\text{I}$  en la posición orto de un fenol como se informa por Collier, T. L. y colaboradores en J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y heteroarilo con  $^{125}\text{I}$  - Este método es, por lo general, un procedimiento en dos etapas. La primera etapa es

5 La conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el correspondiente intermedio de trialkylestano utilizando por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un haluro de trialkylestano o de hexaalkylestano [por ejemplo, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SnSn(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]. Un procedimiento representativo se notifica en Bas, M.-D. y colaboradores en J. Labeled Compd Radiopharm. 2001,44, S280-S282.

10 Se puede usar un compuesto radiomarcado del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> de Fórmula (Ia) en un ensayo de cribado para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) se puede evaluar para determinar su capacidad de reducir la unión del "compuesto radiomarcado de Fórmula (Ia)" al receptor de 5-HT<sub>2A</sub> receptor. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el "compuesto de Fórmula (Ia)" radiomarcado para la unión con el receptor de 5-HT<sub>2A</sub>  
15 directamente se correlaciona con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor de 5-HT<sub>2A</sub>. En una realización, el compuesto marcado tiene una CI<sub>50</sub> menor de aproximadamente 500 μM, en otra realización, el compuesto marcado tiene una CI<sub>50</sub> menor de aproximadamente 100 μM, en otra realización más, el compuesto marcado tiene una CI<sub>50</sub> menor de aproximadamente 10 μM, en otra realización más, el compuesto marcado tiene una CI<sub>50</sub> menor de aproximadamente 1 μM, y en otra realización más, el inhibidor marcado tiene una CI<sub>50</sub> menor de aproximadamente 0,1 μM.

Otros usos de los receptores y métodos descritos serán evidentes para los expertos en la materia basándose en, *entre otras cosas*, una revisión de esta divulgación.

25 Como se reconocerá, las etapas de los métodos de la presente invención no necesitan realizarse ningún número concreto de veces o en alguna secuencia concreta. Objetos adicionales, ventajas, y características novedosas de esta invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de los siguientes ejemplos de la misma, que se pretende que sean ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

## 30 EJEMPLOS

### EJEMPLO 1: Síntesis de compuestos de la presente invención.

35 En las Figuras 1 a 8 se muestran síntesis ilustradas para compuestos de la presente invención, en las que los símbolos tienen las mismas definiciones que se usan a lo largo de la presente divulgación.

Los compuestos de la invención y sus síntesis se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan para definir adicionalmente la invención sin, sin embargo, limitar la invención a los detalles de estos ejemplos. Los compuestos descritos en el presente documento, *supra* e *infra*, se nombran de acuerdo con CS Chem Draw Ultra Versión 7.0.1 o AutoNom 2000. En determinados casos, se usan nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes se reconocerían por los expertos en la materia.

45 Química: Se registraron espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN <sup>1</sup>H) en un Varian Mercury Vx-400 equipado con una sonda auto conmutable de 4 núcleos y gradiente z o un Bruker Avance-400 o 500 MHz equipado con una QNP (sónnda de cuatro núcleos) o una BBI (inversa de banda ancha) y gradiente z. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) con la señal de disolvente residual usada como referencia. Se usan abreviaturas de RMN como se indica a continuación: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de doblete, ddd = doblete de doblete de doblete, dt = doblete de triplete, t = triplete, c = cuádruplete, m = multiplete, a = ancho. Se realizaron irradiaciones de microondas usando el Emrys Synthesizer (Personal Chemistry). Se realizó cromatografía de capa fina (TLC) sobre gel de sílice 60F<sub>254</sub> (Merck), se realizó cromatografía preparativa de capa fina (TLC prep) sobre placas de 1 mm de gel de sílice 60 A PK6F (Whatman), y se realizó cromatografía en columna en una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). Se realizó evaporación a presión reducida en un evaporador rotatorio Buchi. Se usó Celite 545® durante las filtraciones de paladio.

55 Especificaciones de CLEM: 1) PC: bombas de HPLC: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; controlador del sistema HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; Detector UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Automuestreador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masas: API 150EX con fuente de turbo nebulización iónica, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2. 2) Mac: bombas de HPLC: LC-8A VP, Shimadzu Inc; controlador del sistema HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc. Detector UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Automuestreador: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; Espectrómetro de masas: API 150EX con fuente de turbo nebulización iónica, Software AB/MDS Sciex: Masschrom 1.5.2.  
60

**Ejemplo 1: Preparación de Compuestos.****Ejemplo 1.1: Preparación de trifluoroacetato de**

**[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 334).**

**Etapa A: Preparación de éster *terc*-butílico del ácido**

**{2-[4-amino-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico.**

Una solución heterogénea de 4-amino-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenol (1,9 g, 8,5 mmol), Boc-amino-etilbromuro (4,2 g, 2,2 equiv.), y  $K_2CO_3$  (2,3 g, 2,0 equiv.) en acetona (80 ml) se sometió a reflujo durante 35 h. La reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con NaOH 1 N para retirar material de partida sin reaccionar y con  $H_2O$ , se secó, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano:EtOAc:MeOH = 5:1:0 a 2:1:0.1) para proporcionar 2,2 g (71 %) de éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-amino-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico. CLEM m/z (%) = 367,2 (M+H  $^{35}Cl$ , 100), 369,2 (M+H  $^{37}Cl$ , 30).

**Etapa B: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 334).**

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido {2-[4-amino-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico (15 mg, 40  $\mu$ mol), cloruro de 3-clorotiofeno-2-carbonilo (12 mg, 1,5 equiv.), DIEA (13 mg, 2,5 equiv.) en DCM (1 ml) se agitó durante una noche. Se añadió MeOH (~0,1 ml) en la reacción para inactivar el cloruro de ácido en exceso. Después de agitar durante 30 min, la reacción se trató con TFA (~0,2 ml) y se calentó a ~90 °C durante 1 h. La reacción se neutralizó con  $NaHCO_3$  sat. y se purificó por HPLC prep.: columna C18 Waters YMC ODS-A<sup>TM</sup> (5  $\mu$ , 4,6 x 50 mm), gradiente de  $CH_3CN$  al 5 % v/v (que contenía TFA al 0,05 % v/v) en  $H_2O$  (que contenía TFA al 0,05 % v/v) a  $CH_3CN$  al 60 % v/v en  $H_2O$ , 20 ml/ min. Se aisló trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico (15 mg, 89 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z (%) = 411,0 (M+H  $^{35}Cl$ , 100), 413,0 (M+H  $^{37}Cl$ , 68). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,3 (s, 1H), 7,95 - 7,82 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

**Ejemplo 1.2: Preparación de trifluoroacetato de**

**[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico (Compuesto 47).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 443,2 (M+H  $^{35}Cl$ , 100), 445,2 (M+H  $^{37}Cl$ , 31).

**Ejemplo 1.3: Preparación de trifluoroacetato de**

**[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 57).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 376,2 (M+H  $^{35}Cl$ , 100), 378,2 (M+H  $^{37}Cl$ , 31). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,8 (s, 1H), 7,94 (dd,  $J = 2,4$  y 9,1 Hz, 1H), 7,86 (s a, 3H), 7,74 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,28 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,50 (s, 3H).

**Ejemplo 1.4: Preparación de trifluoroacetato de**

**[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico (Compuesto 67).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 451,0 (M+H  $^{35}Cl$ , 100), 453,0 (M+H  $^{37}Cl$ , 31).

**Ejemplo 1.5: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 77).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 455,3 (M+H  $^{35}Cl$   $^{79}Br$ , 74), 457,3 (M+H  $^{37}Cl$   $^{79}Br$ , 100), 459,3 (M+H  $^{37}Cl$   $^{81}Br$ , 24).

**Ejemplo 1.6: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 82).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) =

479,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 481,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 68). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,6 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 2,4 y 9,1 Hz, 1H), 8,00 - 7,83 (m, 6H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (dt, J = 2,2 y 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

5 **Ejemplo 1.7: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-benzofurano-2-carboxílico (Compuesto 87).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 424,9 (M+H <sup>31</sup>Cl, 100), 426,9 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

10

**Ejemplo 1.8: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (Compuesto 274).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 363,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 365,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9,95 (s, 1H), 7,87 (s a, 3H), 7,74 (dd, J = 2,4 y 9,1 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 1,89 - 1,51 (m, 8H).

15

20 **Ejemplo 1.9: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 283).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 431,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 433,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

25

**Ejemplo 1.10: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico (Compuesto 63).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 445,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 447,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 99), 449,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 35). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,4 (s, 1H), 7,86 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

30

35 **Ejemplo 1.11: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico (Compuesto 78).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 390,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 392,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

40

**Ejemplo 1.12: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 93).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 505,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 507,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,6 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,53 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

45

50 **Ejemplo 1.13: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (Compuesto 6).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 451,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 453,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

55

**Ejemplo 1.14: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico (Compuesto 12).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 539,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 541,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 65).

60

**Ejemplo 1.15: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (Compuesto 18).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 539,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 541,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 65). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,6 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 (m, 4H), 7,70 - 7,58 (m, 6H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

**Ejemplo 1.16: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 24).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 389,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 391,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,1 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 2,5 y 9,1 Hz, 1H), 7,86 (s a, 3H), 7,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

**Ejemplo 1.17: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-metil-benzamida (Compuesto 30).**

20 Una solución de ácido 4-metoxi-3-metilbenzoico (10 mg, 59 μmol), HATU (23 mg, 1,1 equiv.), y Et<sub>3</sub>N (11 mg, 1,5 equiv.) en DCM (1 ml) se irradió 20 min a 40 °C. Se añadió éster *tert*-butilico del ácido {2-[4-amino-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico (18 mg, 50 μmol) en la solución de ácido-HATU, y la reacción se agitó durante una noche a 40 °C. La reacción se trató con TFA (~0,2 ml) y se calentó a -90 °C durante  
25 1 h. La reacción se filtró a través de una resina de intercambio catiónico fuerte para retirar impurezas, TFA, y tetrametil urea, y se purificó por HPLC prep.: columna C18 Waters YMC ODS-A<sup>TM</sup> (5 μ, 4,6 x 50 mm), gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 5 % v/v (que contenía TFA al 0,05 % v/v) en H<sub>2</sub>O (que contenía TFA al 0,05 % v/v) a CH<sub>3</sub>CN al 60 % v/v en H<sub>2</sub>O, 20 ml/min. Se obtuvo trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-metil-benzamida (14 mg, 69 %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM m/z (%) = 415,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 417,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,1 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 2,5 y 8,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 4H), 7,79 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

**Ejemplo 1.18: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-4-metoxi-benzamida (Compuesto 198).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 479,2 (M+H <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br, 77), 481,2 (M+H <sup>37</sup>Cl <sup>79</sup>Br, 100), 483,2 (M+H <sup>37</sup>Cl <sup>81</sup>Br, 25).

**Ejemplo 1.19: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 212).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 419,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 421,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.20: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 227).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 419,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 421,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,2 (s, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 4H), 7,68 - 7,61 (m, 3H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,2 y 12,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,15 (m, 2H).

**Ejemplo 1.21: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 242).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 437,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 439,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.22: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 258).**

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 469,5 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100); 471,5 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.23: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-2-metil-benzamida (Compuesto 98)**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 415,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 417,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.24: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 116).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 419,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 421,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.25: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida (Compuesto 128).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 419,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 421,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.26: Preparación de trifluoroacetato N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzamida (Compuesto 186).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 499,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 501,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,2 (s, 1H), 7,93 - 7,82 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 4,78 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,15 (m, 2H).

**Ejemplo 1.27: Preparación de trifluoroacetato [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (Compuesto 33).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 415,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 417,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.28: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-tiofen-2-il-benzamida (Compuesto 35).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 453,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 455,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,3 (s, 1H), 8,01 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,96 (dd, J = 2,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 5H), 7,73 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

**Ejemplo 1.29: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido adamantano-1-carboxílico (Compuesto 37).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 429,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 431,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,13 (s a, 2H), 2,00 (s a, 3H), 1,89 (m, 6H), 1,70 (s a, 6H).

**Ejemplo 1.30: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico (Compuesto 39).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 371,9 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 373,9 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.31: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-carboxílico (Compuesto 43).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 371,8 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 373,8 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

65

**Ejemplo 1.32: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-4-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido piridin-3-carboxílico (Compuesto 51).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 371,8 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 373,8 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.33: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro- isonicotinamida (Compuesto 61).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 390,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 392,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.34: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5-bromo- nicotinamida (Compuesto 71).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 449,8 (M+H <sup>35</sup>Cl<sup>79</sup>Br, 74), 451,8 (M+H <sup>37</sup>Cl<sup>79</sup>Br, 100), 453,8 (M+H <sup>31</sup>Cl<sup>81</sup>Br, 24).

**Ejemplo 1.35: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-bromo- benzamida (Compuesto 91).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 448,9 (M+H <sup>35</sup>Cl<sup>79</sup>Br, 74), 450,9 (M+H <sup>37</sup>Cl<sup>79</sup>Br, 100), 452,9 (M+H <sup>37</sup>Cl<sup>81</sup>Br, 24).

**Ejemplo 1.36: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-dimetil- amino-benzamida (Compuesto 5).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 414,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 416,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,2 (s, 1H), 7,96 - 7,84 (m, 4H), 7,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 4H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,96 (s, 6H).

**Ejemplo 1.37: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-dimetil- amino-benzamida (Compuesto 11).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 414,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 416,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.38: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-ciano-benzamida (Compuesto 17).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 395,9 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 397,9 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,6 (s, 1H), 8,12 - 7,80 (m, 8H), 7,72 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

**Ejemplo 1.39: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico (Compuesto 23).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 422,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 424,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.40: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-etil-benzamida (Compuesto 31).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 399,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 401,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.41: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fenoxi- nicotinamida (Compuesto 205).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 464,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 466,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,6 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 2,0 y 4,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2,0 y 7,6 Hz, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 4H), 7,69 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 5H), 4,19 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,15 (m, 2H).

65

**Ejemplo 1.42: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida (Compuesto 292).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 403,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 405,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.43: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-3-fluoro-benzamida (Compuesto 304).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 422,8 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 424,8 (M+H <sup>35</sup>Cl<sup>37</sup>Cl, 64), 426,8 (M+H <sup>37</sup>Cl, 23).

**Ejemplo 1.44: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,4-difluoro-benzamida (Compuesto 313).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 407,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 409,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.45: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,5-difluoro-benzamida (Compuesto 319).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 407,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 409,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.46: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 197).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**. CLEM m/z (%) = 457,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 459,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,6 (s, 1H), 8,35 (m, 2H), 7,95 - 7,82 (m, 4H), 7,72 (m, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

**Ejemplo 1.47: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-4-metil-benzamida (Compuesto 206).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 415,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 417,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.48: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-2-metil-benzamida (Compuesto 216).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 415,5 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 417,5 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.49: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida (Compuesto 226).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 429,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 431,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.50: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 236).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 435,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 437,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 64).

**Ejemplo 1.51: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-bromo-5-metoxi-benzamida (Compuesto 246).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 479,5 (M+H <sup>35</sup>Cl<sup>79</sup>Br, 74), 481,5 (M+H <sup>37</sup>Cl<sup>79</sup>Br, 100), 483,5 (M+H <sup>37</sup>Cl<sup>81</sup>Br, 24). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,5 (s, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

65

**Ejemplo 1.52: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-pirrolidin-1-il-nicotinamida (Compuesto 263).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 441,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 443,3 (M+H <sup>37</sup>Cl 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,2 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 2,0 y 9,1 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 4H), 7,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 1,99 (m, 4H).

10 **Ejemplo 1.53: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico (Compuesto 103).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 410,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 412,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,7 (s, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 3,0 y 8,8 Hz, 1H), 7,89 (s a, 3H), 7,77 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

20 **Ejemplo 1.54: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico (Compuesto 127).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 506,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 508,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.55: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-ciclopropanocarboxílico (Compuesto 150).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 371,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 373,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

35 **Ejemplo 1.56: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico (Compuesto 174).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 365,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 367,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

40 **Ejemplo 1.57: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexancarboxílico (Compuesto 303).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 445,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 447,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

50 **Ejemplo 1.58: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 315).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 377,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 379,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

55 **Ejemplo 1.59: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 195).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 421,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 423,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

60 **Ejemplo 1.60: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (Compuesto 209).**

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 374,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 376,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.61: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico (Compuesto 224).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 376,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 378,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.62: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico (Compuesto 244).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 376,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 378,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,5 (s, 1H), 7,83 (s a, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 2,4 y 9,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,10 (s, 3H).

**Ejemplo 1.63: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 267).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 403,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 405,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.64: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (Compuesto 107).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 375,5 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 377,5 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,1 (s, 1H), 8,00 - 7,74 (m, 7H), 7,64 (s, 1H), 7,24 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,14 (m, 2H).

**Ejemplo 1.65: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiazol-4-carboxílico (Compuesto 119).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 378,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 380,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.66: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-piraxol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 137).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 391,9 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 393,9 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.67: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida (Compuesto 171).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.1, Etapa B**, CLEM m/z (%) = 351,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 353,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.68: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4,5- trifluoro-3-metoxi-benzamida (Compuesto 189).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 455,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 457,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.69: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarboxílico (Compuesto 332).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 413,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 415,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12,3 (s a, 1H), 10,0 (s, 1H), 7,90 (s a, 2H), 7,74 (dd, J = 2,6 y 9,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,13 (s a, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,14 - 1,60 (m, 8H).

**Ejemplo 1.70: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 49).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 391,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 393,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 64).

**Ejemplo 1.71: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 64).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 391,0 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 393,0 (M+H <sup>37</sup>Cl, 64).

**Ejemplo 1.72: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 74).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 411,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 413,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 64). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,3 (s, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 5H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,24 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,15 (m, 2H).

**Ejemplo 1.73: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dicloro-isotiazol-3-carboxílico (Compuesto 84).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 446,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 99), 448,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 100), 450,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 36). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,9 (s, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 4H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,16 (m, 2H).

**Ejemplo 1.74: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (Compuesto 94).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 477,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 479,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 63).

**Ejemplo 1.75: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 278).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 403,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 405,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.76: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-xetil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 284).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 375,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 377,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.77: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 296).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 422,9 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 424,9 (M+H <sup>37</sup>Cl, 64).

**Ejemplo 1.78: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metilsulfanil-nicotinamida (Compuesto 305)**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 417,7 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 419,7 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.79: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 317)**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 411,9 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 413,9 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11,2 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,95 - 7,75 (m, 5H),

7,67 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,18 (m, 2H).

**Ejemplo 1.80: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido carboxílico 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Compuesto 203)**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 429,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 431,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.81: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico (Compuesto 223).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 442,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 444,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.82: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida (Compuesto 140).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 457,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 459,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,1 (s, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2,4 y 9,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 2,8 y 9,1 Hz, 1H), 7,86 (s a, 3H), 7,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,15 (m, 2H).

**Ejemplo 1.83: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzamida (Compuesto 46).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 487,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 489,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,4 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,95 - 7,86 (m, 4H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,86 (tt, J = 3,0 y 51 Hz, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,15 (m, 2H).

**Ejemplo 1.84: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-etoxi- benzamida (Compuesto 56).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 415,5 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 417,5 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.85: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-isopro-poxi-benzamida (Compuesto 66).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 429,5 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 431,5 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.86: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 86).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 470,1 (M+H <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br, 74), 472,1 (M+H <sup>37</sup>Cl <sup>79</sup>Br, 100), 474,1 (M+H <sup>37</sup>Cl <sup>81</sup>Br, 24).

**Ejemplo 1.87: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico (Compuesto 3).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 406,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 408,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.88: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dimetil-furano-2-carboxílico (Compuesto 9).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 389,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 391,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.89: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5-metil-nicotinamida (Compuesto 15).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 386,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 388,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.90: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzamida (Compuesto 21).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 485,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 487,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,1 (s, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 4H), 7,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 2,0 y 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,59 (m, 2H).

**Ejemplo 1.91: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2 N-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico (Compuesto 29).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 389,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 391,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.92: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico (Compuesto 201).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 387,3 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 389,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.93: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido cinolin-4-carboxílico (Compuesto 289).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 423,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 425,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.94: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-oxo-6H-piran-3-carboxílico (Compuesto 301).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 389,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 391,2 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.95: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-benzotriazol-5-carboxílico (Compuesto 310).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 412,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 414,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 1.96: Preparación de trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-benzamida (Compuesto 316).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 518,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 520,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10,3 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,88 (s a, 4H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,86 (s a, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,18 (m, 6H), 2,98 (m, 4H).

**Ejemplo 1.97: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (Compuesto 192).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 1.17**. CLEM m/z (%) = 443,1 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 445,1 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31).

**Ejemplo 2: Preparación de Compuestos.****Ejemplo 2.1: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico (Compuesto 106).**

5 **Etapas A: Preparación del 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-fenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo intermedio.**

10 Se disolvió 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (2 g, 10,6 mmol) en acetona (100 ml). Después, se añadieron 2-bromoetilcarbamato de *terc*-butilo (4,74 g, 21,2 mmol) y carbonato potásico (2,92 g, 21,2 mmol) a la solución. La reacción se sometió a reflujo durante 15 horas a 60 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se filtró, se concentró, y se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol sin reaccionar se retiró del producto a través de extracción con NaOH 1 N. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 40 %/Hexanos al 60 %) para producir 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,56 g, 4,70 mmol, 44,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 333 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,42 (s, 9 H), 3,33 (c, J = 5,31 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,90 (t, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,63 (s a, 1 H), 6,22 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,77 Hz, 1H).

20 **Etapas B: Preparación de trifluoroacetato de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico (Compuesto 106).**

25 A una solución de 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi), etilcarbamato de *terc*-butilo (20 mg, 60 μmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) se le añadió cloruro de isoxazol-5-carbonilo (12 mg, 90 μmol) y Et<sub>3</sub>N (20 μl, 144 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4~5 horas a temperatura ambiente. Después, se añadió TFA (1 ml) a la solución y se calentó durante una hora a 90 °C para retirar el grupo protector Boc de la amina. El disolvente se evaporó, el aceite resultante se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante CL/EM prep. para producir [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico (12,2 mg, 0,037 mmol, 60,6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 328 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,17 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,20 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 6,38 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,87 (s a, 3 H), 7,87 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 8,84 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1H).

**Ejemplo 2.2: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (Compuesto 121).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapas B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 381 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 3,28 - 3,31 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,26 (t, J = 5,18 Hz, 2 H), 6,08 (s, 2 H), 6,41 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 2 H), 7,64 (t, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 1 H), 10,06 (s, 1H).

40 **Ejemplo 2.3: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4- bromo-3-metil-benzamida (Compuesto 129).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapas B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 429 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,44 (s, 3H), 3,17 (c, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,18 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,89 (s a, 3 H), 7,86 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 10,33 (s, 1H).

50 **Ejemplo 2.4: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido naftaleno-2-carboxílico (Compuesto 152).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapas B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 387 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,18 (c, J = 5,31 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,20 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 6,39 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,59 - 7,70 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,89 (s a, 3 H), 7,94 (dd, J = 9,09, 2,78 Hz, 1 H), 8,00 - 8,12 (m, 4 H), 8,58 (s, 1 H), 10,49 (s, 1H).

60 **Ejemplo 2.5: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-fluoro-benzamida (Compuesto 302).**

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapas B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 389 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,17 (c, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,19 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 8,97 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 8,00 (s a, 3 H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H), 8,20 (dd, J = 7,07, 2,27, Hz, 1 H), 10,41 (s, 1H).

**Ejemplo 2.6: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 190).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 423 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,29 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,23 (t, J = 4,55 Hz, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 11,62 Hz, 2 H), 7,55 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 2 H), 8,18 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 8,61 (d, J = 13,14 Hz, 1H).

10 **Ejemplo 2.7: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (Compuesto 204).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 423 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,15 (c, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,19 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,37 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,90 (s, 3 H), 7,96 - 8,04 (m, 1 H), 8,07 (dd, J = 6,06, 2,27 Hz, 1 H), 10,6 (s, 1H).

20 **Ejemplo 2.8: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida (Compuesto 83).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 385 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,09 - 3,18 (m, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,13 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,32 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,31 - 7,43 (m, 4 H), 7,47 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,88 (s a, 3 H), 10,25 (s, 1H).

30 **Ejemplo 2.9: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 260).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 342 (M+H).

**Ejemplo 2.10: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-4-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 145).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 342 (M+H).

40 **Ejemplo 2.11: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico (Compuesto 272).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 356 (M+H).

45 **Ejemplo 2.12: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-furano-3-carboxílico (Compuesto 118).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 397 (M+H).

50 **Ejemplo 2.13: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico (Compuesto 130).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 327 (M+H).

**Ejemplo 2.14: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico (Compuesto 142).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 355 (M+H).

**Ejemplo 2.15: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico (Compuesto 220).**

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 409 (M+H).

**Ejemplo 2.16: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (Compuesto 235).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 340 (M+H).

**Ejemplo 2.17: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 256).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 397 (M+H).

**Ejemplo 2.18: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 96).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 397 (M+H).

**Ejemplo 2.19: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 114).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 421 (M+H).

**Ejemplo 2.20: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 132).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 377,1 (M+H).

**Ejemplo 2.21: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 155).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 357,3 (M+H).

**Ejemplo 2.22: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico (Compuesto 179).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 411,3 (M+H).

**Ejemplo 2.23: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico (Compuesto 168).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 343 (M+H).

**Ejemplo 2.24: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 333).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 445 (M+H).

**Ejemplo 2.25: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (Compuesto 50).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 417 (M+H).

**Ejemplo 2.26: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico (Compuesto 65).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 417 (M+H).

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 417 (M+H).

**Ejemplo 2.27: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-carboxílico (Compuesto 80).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 407 (M+H).

**Ejemplo 2.28: Preparación de (4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil)-amida del ácido 3-metil-benzofurano-2-carboxílico (Compuesto 273).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 391 (M+H).

**Ejemplo 2.29: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (Compuesto 282).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 471 (M+H).

**Ejemplo 2.30: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (Compuesto 291).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 505 (M+H).

**Ejemplo 2.31: Preparación de (4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil)-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico (Compuesto 243).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 505 (M+H).

**Ejemplo 2.31: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-tiofen-2-il-benzamida (Compuesto 218).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 419 (M+H).

**Ejemplo 2.32: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (Compuesto 259)**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 329 (M+H).

**Ejemplo 2.33: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-trifluorometil-nicotinamida (Compuesto 105).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 406 (M+H).

**Ejemplo 2.34: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida (Compuesto 170).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 421 (M+H).

**Ejemplo 2.35: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metil-benzamida (Compuesto 176).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 351 (M+H).

**Ejemplo 2.36: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-propionamida (Compuesto 182).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM 289 (M+H).

**Ejemplo 2.37: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida (Compuesto 219).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 373 (M+H).

**Ejemplo 2.38: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida (Compuesto 157).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 373 (M+H).

**Ejemplo 2.39: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-benzamida (Compuesto 293).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 355 (M+H).

**Ejemplo 2.40: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metil- benzamida (Compuesto 300).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 369 (M+H).

**Ejemplo 2.41: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-cloro-6-fluoro- benzamida (Compuesto 314).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 389 (M+H).

**Ejemplo 2.42: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 312).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 423 (M+H).

**Ejemplo 2.43: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-5-trifluorometil-benzamida (Compuesto 199).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 423 (M+H).

**Ejemplo 2.44: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2,6-difluoro-fenil)-acetamida (Compuesto 261).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 387 (M+H).

**Ejemplo 2.45: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida (Compuesto 239).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 427 (M+H).

**Ejemplo 2.46: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il) fenil]-2-ciano-benzamida (Compuesto 166).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 362 (M+H).

**Ejemplo 2.47: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciano-benzamida (Compuesto 217).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 362 (M+H).

**Ejemplo 2.48: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 53).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 423 (M+H).

**Ejemplo 2.49: Preparación de N-(4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,5-difluoro-benzamida (Compuesto 68).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 373 (M+H).

**Ejemplo 2.50: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida (Compuesto 232).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 381 (M+H).

**Ejemplo 2.51: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida (Compuesto 247).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 369 (M+H).

**Ejemplo 2.52: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida (Compuesto 264).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 381 (M+H).

**Ejemplo 2.53: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 324).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 2.1, Etapa B** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 427 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,18 (c, J = 5,05 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,20 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 6,38 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,89 (s a, 3 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,13 - 8,21 (m, 1 H), 10,59 (s, 1H).

**Ejemplo 3: Preparación de Compuestos.**

**Ejemplo 3.1: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 75).**

45 Se pesó ácido 2,6-difluoro-4-metoxibenzoico (22,6 mg, 120 μmol) en un vial para microondas y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), seguido de HATU (34,3 mg, 90,3 μmol) y Et<sub>3</sub>N (20 μl, 144 μmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (20 mg, 60 μmol) a la solución. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una hora. Después, se añadió TFA (1 ml) y se calentó durante una hora a 90 °C para retirar el grupo protector Boc de la amina. El disolvente se evaporó. El aceite resultante se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por CL/EM prep. para dar trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-4-metoxi-benzamida (8,2 mg, 0,02 mmol), 34 % en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 403 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,16 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,17 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,89 (s a, 3 H), 10,69 (s, 1 H), 13,46 (s, 1H).

**Ejemplo 3.2: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-dimetilamino-benzamida (Compuesto 16).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 380 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,82 (s, 6 H), 3,11 - 3,21 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,17 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,37 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,13 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 2 H), 7,67 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 9,09, 2,78 Hz, 1 H), 7,90 (s a, 3 H), 11,14 (s, 1H).

65

**Ejemplo 3.3: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 237).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 341 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 3,15 (c, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,16 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,86 (s a, 3 H), 7,91 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 2 H), 10,07 (s, 1H).

**Ejemplo 3.4: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-bromo-5-metoxi-benzamida (Compuesto 122).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 445 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,16 (c, J = 5,31 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,17 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,02 (dd, J = 8,84, 3,03 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,90 (s a, 3 H), 10,50 (s, 1H).

**Ejemplo 3.5: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-4-metoxi-benzamida (Compuesto 253).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 445 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,17 (c, J = 5,31 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,18 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 13,52, 8,97 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,86 (s a, J = 9,09, 2,78 Hz, 3 H), 7,86 (dd, J = 9,09, 2,78 Hz, 1 H), 8,01 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 10,23 (s, 1H).

**Ejemplo 3.6: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 245).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 357 (M+H).

**Ejemplo 3.7: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 73).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 357 (M+H).

**Ejemplo 3.8: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 88).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 387 (M+H).

**Ejemplo 3.9: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-morfolin-4-il-benzamida (Compuesto 4).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 422 (M+H).

**Ejemplo 3.10: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida (Compuesto 268).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 423 (M+H).

**Ejemplo 3.11: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico (Compuesto 10).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 408 (M+H).

**Ejemplo 3.12: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-metil-benzamida (Compuesto 22).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 408 (M+H).

blanco. CLEM m/z 381 (M+H).

**Ejemplo 3.13: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-2-metil-benzamida (Compuesto 28).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 381 (M+H).

**Ejemplo 3.14: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-4-metil-benzamida (Compuesto 108).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 381 (M+H).

**Ejemplo 3.15: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 193).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 419 (M+H).

**Ejemplo 3.16: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico (Compuesto 126).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 341 (M+H).

**Ejemplo 3.17: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-furano-2-carboxílico (Compuesto 207).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 405 (M+H).

**Ejemplo 3.18: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 222).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 389 (M+H).

**Ejemplo 3.19: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 144).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 369 (M+H).

**Ejemplo 3.20: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiazol-4-carboxílico (Compuesto 167).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 344 (M+H).

**Ejemplo 3.21: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dicloro-isotiazol-3-carboxílico (Compuesto 45).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 412 (M+H).

**Ejemplo 3.22: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 252).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 401 (M+H).

**Ejemplo 3.23: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida (Compuesto 270).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color

blanco. CLEM m/z 385 (M+H).

**Ejemplo 3.24: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-2-metil-benzamida (Compuesto 110).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 381 (M+H).

**Ejemplo 3.25: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida (Compuesto 321).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 395 (M+H).

**Ejemplo 3.26: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 330).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 355 (M+H).

**Ejemplo 3.27: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-metoxi-benzamida (Compuesto 60).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 385 (M+H).

**Ejemplo 3.28: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 90).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 435 (M+H).

**Ejemplo 3.29: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 279).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 385 (M+H).

**Ejemplo 3.30: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzamida (Compuesto 288).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 451 (M+H).

**Ejemplo 3.31: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 238).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 385 (M+H).

**Ejemplo 3.32: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3,4-difluoro-fenil)-acetamida (Compuesto 104).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 387 (M+H).

**Ejemplo 3.33: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 280).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 341 (M+H).

**Ejemplo 3.34: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 58).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 3.1** para dar un sólido de color

blanco. CLEM m/z (%) = 369 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,25 (d, J = 6,82 Hz, 6 H), 3,0 (m, 1H), 3,16 (c, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,16 (t, J = 5,43 Hz, 2 H), 6,36 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 3 H), 7,91 (dd, J = 6,32, 2,78 Hz, 1 H), 10,06 (s, 1H).

5

#### Ejemplo 4: Preparación de Compuestos.

##### Ejemplo 4.1: Preparación de 2-(4-(3-Metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil-carbamato de *terc*-butilo.

10

Se recogieron 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato *terc*-butilo (265 mg, 797,2 μmol), cloruro de *m*-anisoilo (168,0 μl, 1,5 equiv.) y trietilamina (266,7 μl, 2,4 equiv.) en 20 ml de diclorometano en un matraz de fondo redondo y se agitaron a 22 °C durante 18 h. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 40-75 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido con un rendimiento del 73,9 %. CLEM m/z (%) = 467 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,43 (s, 9 H), 3,42 (c, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,04 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 6,28 (d, 1 H), 7,01 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,10 (dt, J = 4,55, 2,53 Hz, 1 H), 7,38 - 7,41 (m, 2 H), 7,43 - 7,45 (m, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H), 7,76 (s, 1H).

15

20

##### Ejemplo 4.2: Preparación de N-[4-(2-Acetilamino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 194).

El clorhidrato de N-(4-(2-aminoetoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (30,0 mg, 74,5 μmol) y trietilamina (31,1 μl, 3,0 equiv.) se recogieron en 2 ml de diclorometano y se agitaron durante 15 min. A esto se le añadió cloruro de acetilo (6,35 μl, 1,2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se evaporaron en una corriente de nitrógeno y se purificó por HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 54,3 %. CLEM m/z (%) = 409 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,97 (s, 3 H), 3,49 - 3,56 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,09 (t, J = 5,05 Hz, 2 H), 6,36 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 2 H), 7,61 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 2,02 Hz, 2 H), 7,85 (s, 1H).

25

30

##### Ejemplo 4.3: Preparación de éster etílico del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico (Compuesto 342).

35

El clorhidrato de N-(4-(2-aminoetoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (30,0 mg, 74,5 μmol) y trietilamina (31,1 μl, 3,0 equiv.) se recogieron en 2 ml de diclorometano y se agitaron durante 15 min. A esto se le añadió cloroformiato de etilo (8,58 μl, 1,2 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los disolventes se evaporaron en una corriente de nitrógeno y se purificó por HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 52,4 %. CLEM m/z (%) = 439 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,23 (t, J = 7,07 Hz, 3 H), 3,44 - 3,51 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 3,94 - 4,21 (m, 5 H), 6,38 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,11 (dt, J = 4,67, 2,27 Hz, 1 H), 7,36 - 7,46 (m, 3 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 7,83 (s, 1H)

40

45

##### Ejemplo 4.4: Preparación de N-[4-[2-(2-Dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 344).

Se disolvieron ácido 2-(dimetilamino)acético (16,0 mg, 1,25 equiv.), trietilamina (34,6 ml, 2,0 equiv.) y HATU (59,0 mg, 1,25 equiv.) en 3 ml de diclorometano y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. En ese momento, se añadió clorhidrato de N-(4-(2-aminoetoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (50,0 mg, 124 μmol) disuelto en 2,0 ml de diclorometano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se evaporaron en una corriente de nitrógeno y se purificaron por HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron. Después, se agitó durante una noche en ácido clorhídrico 2,0 M en éter (310,3 μl, 5 equiv.). Los disolventes se evaporaron en una corriente de nitrógeno y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 43,0 %. CLEM m/z (%) = 452 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,83 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 3,61 - 3,67 (m, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,07 (t, J = 4,55 Hz, 2 H), 6,42 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,10 (dt, J = 4,55, 2,53 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 5,05 Hz, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,57 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 2,53 Hz, 1H)

50

55

60

##### Ejemplo 4.5: Preparación de N-[4-[2-(S)-2-Acetilamino-4-metilsulfanil-butirilamino)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 340).

Se disolvieron ácido (S)-2-acetamido-4-(metiltio)butanoico (17,8 mg, 1,25 equiv.), trietilamina (20,8 ml, 2,0 equiv.) y HATU (35,4 mg, 1,25 equiv.) en 3 ml de diclorometano y se agitaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. En

65

ese momento se añadió clorhidrato de N-(4-(2-aminoetoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (30 mg, 74,5  $\mu$ mol) disuelto en 2,0 ml de diclorometano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los disolventes se evaporaron en una corriente de nitrógeno y se purificaron por HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 57,3 %. CLEM m/z (%) = 540 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 2,01 (s, 4 H), 2,07 (s, 3 H), 2,38 - 2,44 (m, 2 H), 3,46 - 3,65 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03 - 4,12 (m, 2 H), 4,45 - 4,53 (m, 1 H), 6,39 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,02 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,11 (dt, J = 4,80, 2,53 Hz, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 2 H), 7,43 - 7,46 (m, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 7,86 (s, 1H)

10 **Ejemplo 4.6: Preparación de 2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de triclorometilo.**

Se disolvieron clorhidrato de N-(4-(2-aminoetoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (80,0 mg, 198  $\mu$ mol), trietilamina (277  $\mu$ l, 10 equiv.) y trifosgeno (64,8 mg, 1,1 equiv.) en 5 ml de diclorometano y se agitaron a reflujo durante 5 min. El disolvente se retiró al vacío y se añadieron 4 ml de acetato de etilo. Esto se dividió en dos y se usó inmediatamente en la preparación del compuesto 5 y 7 sin purificación. CLEM m/z (%) = 528 (M+H, 100).

20 **Ejemplo 4.7: Preparación de 4-nitro-fenil éster del ácido [2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil]-carbámico (Compuesto 339).**

Se recogieron 2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de triclorometilo (50,0 g, 94,74 mmol), 4-nitrofenol (14,50 g, 1,1 equiv.) y óxido de magnesio (1,067 ml, 1,0 equiv.) en 2 ml de acetato de etilo en un matraz de fondo redondo y se agitaron a 22 °C durante 3 h. El óxido de magnesio se retiró por filtración. Después el disolvente se evaporó y se purificó por HPLC: Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 39,1 %. CLEM m/z (%) = 532 (M+H, 100).

30 **Ejemplo 4.8: Preparación de 2-dimetilamino-etil éster del ácido [2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil]-carbámico (Compuesto 343).**

Se recogieron 2-(4-(3-metoxibenzamido)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de triclorometilo (50,0 g, 94,74 mmol), 2-(dimetilamino)etanol (14,50 g, 1,1 equiv.) y óxido de magnesio (1,067 ml, 1,0 equiv.) en 2 ml de acetato de etilo en un matraz de fondo redondo y se agitaron a 22 °C durante 3 h. El óxido de magnesio se retiró por filtración. Después el disolvente se evaporó y se purificó por HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 31,3 %. CLEM m/z (%) = 482 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2,82 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 3,34 (c, J = 5,05 Hz, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,06 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 4,25 - 4,29 (m, 2 H), 6,28 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 7,40 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 2,02 Hz, 3 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 9,48 - 9,62 (m, 1H).

40 **Ejemplo 4.9: Preparación de 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de terc-butilo.**

Se disolvieron 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (3,02 g, 15,96 mmol), 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (7,153 g, 2,0 equiv) y carbonato potásico (4,412 g, 2,0 equiv.) en 100 ml de acetona y se sometieron a reflujo a 60 °C durante 24 h. Después de la reacción, el carbonato potásico se filtró y la acetona se evaporó. El residuo se disolvió en 100 ml de DCM y se extra con 3 x 100 ml de NaOH 1 N. Se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 50-100 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 29,10 %. CLEM m/z (%) = 333 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1,43 (s, 9 H), 3,33 (c, J = 5,05 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,91 (t, J = 5,05 Hz, 2 H), 4,45 - 4,51 (m, 1 H), 6,23 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 8,59, 3,03 Hz, 1 H), 6,85 (d, 1H), 7,52 (d, J = 2,02 Hz, 1H).

50 **Ejemplo 4.10: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dimetil-furano-2-carboxílico (Compuesto 254).**

55 Se disolvieron ácido 4,5-dimetilfurano-2-carboxílico (12,65 mg, 1,2 equiv.), trietilamina (26,21  $\mu$ l, 3,0 equiv.) y HATU (34,32 mg, 1,2 equiv.) en 1 ml de diclorometano y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. En ese momento, se añadió 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (25,0 mg, 75,2  $\mu$ mol) disuelto en 0,5 ml de diclorometano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en 0,5 ml de acetato de etilo. A esto se le añadió ácido clorhídrico 2,0 M en éter (376  $\mu$ l, 5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 47,3 %. CLEM m/z (%) = 355 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,98 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,11 - 3,20 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,16 (t, J = 5,31 Hz, 3 H), 6,36 (s, 1H), 7,10 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,86 - 7,98 (m, 2 H), 10,01 (s, 1H).

**Ejemplo 4.11: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 309).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 43,3 %. CLEM m/z (%) = 359 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.12: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (Compuesto 101).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 34,9 %. CLEM m/z (%) = 358 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.13: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-oxazol-5-carboxílico (Compuesto 113).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 28,2 %. CLEM m/z (%) = 342 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.14: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isopropil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 131).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 33,8 %. CLEM m/z (%) = 370 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.15: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-furano-3-carboxílico (Compuesto 266).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color beige con un rendimiento del 35,7 %. CLEM m/z (%) = 341 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.16: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-[1.2.3]tiadiazol-5-carboxílico (Compuesto 100).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color beige con un rendimiento del 38,6 %. CLEM m/z (%) = 359 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.17: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 290).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color beige con un rendimiento del 26,3 %. CLEM m/z (%) = 404 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.18: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-fenil-isoxazol-5-carboxílico (Compuesto 112).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color beige con un rendimiento del 53,7 %. CLEM m/z (%) = 404 (M + H, 100).

**Ejemplo 4.19: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-butil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 318).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 36,7 %. CLEM m/z (%) = 401 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.20: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-isonicotinamida (Compuesto 124).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 13,8 %. CLEM m/z (%) = 338 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.21: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,5-dicloro-isonicotinamida (Compuesto 2).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 22,4 %. CLEM m/z (%) = 407 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 409 (M+H <sup>37</sup>Cl, 70).

65

**Ejemplo 4.22: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico (Compuesto 211).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 53,1 %. CLEM m/z (%) = 388 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,14 - 3,22 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,22 (t, J = 5,31 Hz, 2 H), 6,41 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,87 - 7,97 (m, 4 H), 8,08 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 7,58 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 8,64 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 10,84 (s, 1H).

**10 Ejemplo 4.23: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-nicotina-mida (Compuesto 221).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 23,3 %. CLEM m/z (%) = 372 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 374 (M+H <sup>37</sup>Cl, 34).

**Ejemplo 4.24: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-dimetoxi-nicotinamida (Compuesto 231).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 43,4 %. CLEM m/z (%) = 398 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.25: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-metil-nicotina-mida (Compuesto 241).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 31,4 %. CLEM m/z (%) = 352 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.26: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-fenoxi-nicotina-mida (Compuesto 257).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 45,8 %. CLEM m/z (%) = 430 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.27: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-ciano-nicotinamida (Compuesto 299).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 13,3 %. CLEM m/z (%) = 363 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,18 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,20 (t, J = 5,31 Hz, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,81 - 7,93 (m, 4 H), 8,26 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,52 (dd, J = 8,08, 2,02 Hz, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 10,70 (s, 1H).

**Ejemplo 4.28: Preparación de 6-acetilamino-N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida (Compuesto 311).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 19,1 %. CLEM m/z (%) = 395 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.29: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 200).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 12,1 %. CLEM m/z (%) = 373 (M+H, 100).

**55 Ejemplo 4.30: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metil-nicotina-mida (Compuesto 97).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 17,5 %. CLEM m/z (%) = 352 (M+H, 100).

**Ejemplo 431: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-metoxi-fenil)-acetamida (Compuesto 115).**

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 43,6 %. CLEM m/z (%) = 381 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.32: Preparación de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-acetamida (Compuesto 139).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 39,0 %. CLEM m/z (%) = 395 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.33: Preparación de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-propionamida (Compuesto 162).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 34,6 %. CLEM m/z (%) = 395 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.34: Preparación de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(1H-indol-3-il)-acetamida (Compuesto 297).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 39,8 %. CLEM m/z (%) = 390 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,09 - 3,19 (m, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,71 (s, 2 H), 4,13 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,31 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,95 - 7,01 (m, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 7,17 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 7,84 (s, J = 7,58 Hz, 2 H), 10,13 (s, 1 H), 10,92 (s, 1H).

20

**Ejemplo 4.35: Preparación de [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metoxi-ciclohexanocarboxílico (Compuesto 8).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 13,2 %. CLEM m/z (%) = 373 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.36: Preparación de [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metoxi-ciclohexanocarboxílico (Compuesto 136).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 21,7 %. CLEM m/z (%) = 373 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.37: Preparación de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-tiofen-3-il-acetamida (Compuesto 215).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 41,6 %. CLEM m/z (%) = 357 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.38: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 214).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 32,5 %. CLEM m/z (%) = 385 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.39: Preparación de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-hidroxi-nicotinamida (Compuesto 62).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 32,5 %. CLEM m/z (%) = 354 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,11 - 3,19 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,17 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,58 (t, J = 6,57 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 2 H), 7,82 (dt, J = 6,32, 2,02 Hz, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H), 8,44 (dd, J = 7,33, 2,27 Hz, 1 H), 12,17 (s, 1 H), 12,76 (d, J = 6,06 Hz, 1H).

**Ejemplo 4.40: Preparación de (S)-N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metoxi-2-fenil-acetamida (Compuesto 230).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 24,4 %. CLEM m/z (%) = 381 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.41: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico (Compuesto 134).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 30,6 %. CLEM m/z (%) = 354 (M+H, 100).

65

**Ejemplo 4.42: Preparación de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3,4-dicloro-fenil)-2-metoxi-acetamida (Compuesto 151).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 48,0 %. CLEM m/z (%) = 450 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 452 (M+H <sup>37</sup>Cl, 72).

**Ejemplo 4.43: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (Compuesto 234).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 49,8 %. CLEM m/z (%) = 375 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 377 (M+H <sup>37</sup>Cl, 38). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,16 (dt, J = 10,99, 5,31 Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,17 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,37 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,84 - 7,96 (m, 3 H), 8,13 (s, 1 H), 10,24 (s, 1H).

15 **Ejemplo 4.44: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico (Compuesto 163).**

20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 5,0 %. CLEM m/z (%) = 373 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.45: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-etoxi-fenil)-acetamida (Compuesto 175).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color beige con un rendimiento del 17,0 %. CLEM m/z (%) = 395 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.46: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetamida (Compuesto 187).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 32,0 %. CLEM m/z (%) = 411 (M+H, 100).

35 **Ejemplo 4.47: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico (Compuesto 325).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 13,2 %. CLEM m/z (%) = 421 (M+H, 100).

40 **Ejemplo 4.48: Preparación de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-acetamida (Compuesto 14).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 23,2 %. CLEM m/z (%) = 357 (M+H, 100).

45 **Ejemplo 4.49: Preparación de 4-acetil-N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 331).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 43,7 %. CLEM m/z (%) = 379 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.50: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (Compuesto 255).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 52,3 %. CLEM m/z (%) = 409 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.51: Preparación de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-isonicotinamida (Compuesto 337).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 45,2 %. CLEM m/z (%) = 372 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.52: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico (Compuesto 52).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo con un rendimiento del 52,5 %. CLEM m/z (%) = 352 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.53: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico (Compuesto 251).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 30,4 %. CLEM m/z (%) = 327 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.54: Preparación de {2-[4-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi}etil}carbamato de *tert*-butilo:**

15 Se disolvió carbonato de N,N'-disuccinimidilo (462 mg, 1,2 equiv.) en 30 ml dimetilformamida y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió gota a gota 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,81 mmol) disuelto en 10 ml dimetilformamida, durante 30 min. La solución se retiró del baño del hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se movió a un baño de aceite y se agitó a 65 °C durante 30 minutos. Después, se retiró del calentamiento y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se usó en la siguiente etapa sin purificación. CLEM m/z (%) = 474 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.55: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto 269).**

25 Una alícuota de 2 ml de {2-[4-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)amino]-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi}etil}carbamato de *tert*-butilo en dimetilformamida (60,0 μmol) se añadió a 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (9,59 mg, 1,2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A esto se le añadió ácido clorhídrico 2,0 M en éter (150 μl, 5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. Algunas de las desprotecciones fueron incompletas, por lo que se añadieron 2-3 gotas de ácido clorhídrico concentrado a estas y se agitaron durante 24 h más. El éter y el ácido clorhídrico se evaporaron en una corriente de nitrógeno y se purificó por HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 42,9 %. CLEM m/z (%) = 392 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,85 (t, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,09 - 3,17 (m, 2 H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,12 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 6,32 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,19 (s, 3 H), 7,43 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 9,09, 3,03 Hz, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 8,60 (s, 1H).

**Ejemplo 4.56: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (Compuesto 109).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.55 para proporcionar un aceite de color naranja con un rendimiento del 47,1 %. CLEM m/z (%) = 392 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.57: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (Compuesto 133).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.55 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 37,1 %. CLEM m/z (%) = 378 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.58: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (Compuesto 156).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.55 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 4,8 %. CLEM m/z (%) = 378 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,10 - 3,18 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,13 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 4,76 (s, 4 H), 6,33 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 3 H), 7,48 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 9,09, 3,03 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,89 (s, 2 H), 8,40 (s, 1H).

**Ejemplo 4.59: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-carboxílico (Compuesto 294).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.55 para proporcionar un aceite de color naranja con un rendimiento del 33,6 %. CLEM m/z (%) = 407 (M+H, 100).

65

**Ejemplo 4.60: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto 306).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.55 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 10,4 %. CLEM m/z (%) = 398 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.61: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-oxo-2-p-tolil-acetamida (Compuesto 20).**

10 El ácido 2-oxo-2-p-tolilacético (14,82 mg, 1,2 equiv.), trietilamina (31,45 µl, 3,0 equiv.) y HATU (34,32 mg, 1,2 equiv.) se disolvieron en 1 ml de diclorometano y se agitaron a temperatura ambiente durante 20 minutos. En ese momento se añadió 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (25,0 mg, 75,2 µmol) disuelto en 0,5 ml de diclorometano y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en 0,5 ml de acetato de etilo. A esto se le añadió ácido clorhídrico 2,0 M en éter (188 µl, 5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en 1 ml de dimetilsulfóxido y se purificó por HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 32,2 %. CLEM m/z (%) = 379 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,42 (s, 3 H), 3,12 - 3,21 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,19 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,37 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,49 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,82 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 10,96 (s, 1H).

**Ejemplo 4.62: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fenil-acetamida (Compuesto 125).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 34,0 %. CLEM m/z (%) = 351 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.63: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-cloro-fenil)-acetamida (Compuesto 178).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 443 %. CLEM m/z (%) = 385 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 387 (M+H <sup>37</sup>Cl, 37).

**Ejemplo 4.64: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-cloro-fenil)-acetamida (Compuesto 38).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 45,4 %. CLEM m/z (%) = 385 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 387 (M+H <sup>37</sup>Cl, 36).

**Ejemplo 4.65: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-fluoro-fenil)-acetamida (Compuesto 143).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 70,7 %. CLEM m/z (%) = 369 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.66: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-m-tolil-acetamida (Compuesto 42).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 69,8 %. CLEM m/z (%) = 365 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.67: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-o-tolil-acetamida (Compuesto 154).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 52,5 %. CLEM m/z (%) = 365 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 3,10 - 3,16 (m, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 4,13 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 7,09 - 7,19 (m, 4 H), 7,22 - 7,25 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 10,21 (s, 1H).

**Ejemplo 4.68: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 184).**

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 40,4 %. CLEM m/z (%) = 419 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.69: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 210).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 43,9 %. CLEM m/z (%) = 419 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.70: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-acetamida (Compuesto 26).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 31,7 %. CLEM m/z (%) = 395 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.71: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(1H-indol-3-il)-pro-pionamida (Compuesto 225).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 65,0 %. CLEM m/z (%) = 404 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,67 (t, J = 7,83 Hz, 2 H), 3,02 (t, J = 7,58 Hz, 2 H), 3,11 - 3,17 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,13 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,33 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,98 (ddd, J = 8,09, 7,07, 1,01 Hz, 1 H), 7,07 (dt, J = 7,58, 1,01 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 2 H), 7,66 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1H), 7,87 (s, 2 H), 9,96 (s, 1 H), 10,78 (s, 1H).

20

**Ejemplo 4.72: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciclohexil-propionamida (Compuesto 240).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 47,2 %. CLEM m/z (%) = 371 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.73: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-benzo[d]isoxazol-3-il-acetamida (Compuesto 148).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 38,3 %. CLEM m/z (%) = 392 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.74: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-acetamida (Compuesto 262).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 93,2 %. CLEM m/z (%) = 369 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2,07 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 3,11 - 3,18 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,15 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 6,33 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,85 (s, 2 H), 10,34 (s, 1H).

**Ejemplo 4.75: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2,4-difluoro-fenil)-acetamida (Compuesto 102).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 63,6 %. CLEM m/z (%) = 387 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.76: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-fluoro-fenil)-acetamida (Compuesto 120).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 58,8 %. CLEM m/z (%) = 369 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.77: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-acetamida (Compuesto 32).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 32,9 %. CLEM m/z (%) = 383 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.78: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 165).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 30,2 %. CLEM m/z (%) = 419 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.79: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-acetamida (Compuesto 202).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 28,4 %. CLEM m/z (%) = 399 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 401 (M+H <sup>37</sup>Cl, 38).

**Ejemplo 4.80: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamida (Compuesto 229).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 85,0 %. CLEM m/z (%) = 399 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.81: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida (Compuesto 249).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 64,1 %. CLEM m/z (%) = 385 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,12 - 3,20 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 2 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 3,03 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,88 (s, 2 H), 10,42 (s, 1H).

20

**Ejemplo 4.82: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acetamida (Compuesto 95).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.61 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 48,1 %. CLEM m/z (%) = 369 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.83: Preparación de {2-[4-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]etil}carbamato de *terc*-butilo:**

30 Se disolvió carbonato de N,N'-disuccinimidilo (262 mg, 1,2 equiv.) en 6 ml dimetilformamida y se enfrió a 0 °C. A esto se le añadió gota a gota 2-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (242 mg, 0,95 mmol) disuelto en 4 ml dimetilformamida, durante 30 min. La solución se retiró del baño del hielo y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se movió a un baño de aceite y se agitó a 65 °C durante 30 minutos. La mezcla se utilizó sin purificación adicional.

35

**Ejemplo 4.84: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (Compuesto 326).**

40 Una alícuota de 1 ml de {2-[4-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)amino)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]etil}carbamato de *terc*-butilo en dimetilformamida (78,8 μmol) se añadió a 4-cloroindolina (14,52 mg, 1,2 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A esto se le añadió ácido clorhídrico 2,0 M en éter (197 μl, 5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h (se añadieron 2-3 gotas de ácido clorhídrico concentrado si la desprotección estaba incompleta y la mezcla resultante se agitó durante 24 h más). El éter y el ácido clorhídrico se evaporaron en una corriente de nitrógeno y el material resultante se purificó por HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 43,5 %. CLEM m/z (%) = 412 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 414 (M+H <sup>37</sup>Cl, 36). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,10 - 3,24 (m, 4 H), 3,71 (s, 3 H), 4,13 - 4,21 (m, 4 H), 6,34 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,96 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 2 H), 7,48 - 7,50 (m, 2 H), 7,64 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,92 (s, 2 H), 8,63 (s, 1H).

50

**Ejemplo 4.85: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (Compuesto 183).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.84 para proporcionar un sólido de color blanco con un rendimiento del 32,1 %. CLEM m/z (%) = 396 (M+H, 100).

**Ejemplo 4.86: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico (Compuesto 213).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 4.10 para proporcionar un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 13,8 %. CLEM m/z (%) = 354 (M+H, 100).

**Ejemplo 5: Preparación de Compuestos.****Ejemplo 5.1: Preparación de N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 79).**

5

**Etapas A: Preparación de la N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida intermedia.**

10 Se suspendió 4-amino-2-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (2,0 g, 8,94 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (75 ml). Se hizo disolver la suspensión añadiendo DMF anhidra (5 ml) y calentando brevemente la solución usando una pistola de calor (~50 °C). Se añadieron ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico (1,52 g, 8,94 mmol), DIEA (2,34 ml, 13,4 mmol) y HATU (4,08 g, 10,7 mmol) a la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este periodo, la reacción se extrajo (120 ml de cada uno de H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La fase acuosa se extrajo una vez más con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0, 20, 40, 50, 70 %/Hexanos) para producir

15 N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida (2,88 g, 7,66 mmol, 77,1 %) en forma de un aceite incoloro que se volvió sólido después de un periodo de reposo. CLEM m/z 376,1 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 3,76 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,87 (dd, J = 33,09, 2,53 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 11,49, 2,40 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 8,72 Hz, 1H).

20

**Etapas B: Preparación de N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 79).**

25 Se pesaron N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida (50,0 mg, 133 μmol) y trifetilfosfina (52,3 mg, 200 μmol) en un vial y se añadió THF anhidra (0,5 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió DIAD (38,8 μl, 200 μmol). La solución se agitó a 0 °C durante media hora y después se añadió 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (35,0 mg, 200 μmol), pre-disuelto en THF (0,3 ml). La reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 4 horas. El análisis de CL/EM en bruto mostró que un poco de producto formado

30 (~60 % completo, según se juzgó a partir de la CL/EM). El empuje de la reacción mediante calentamiento o la extensión del tiempo de operación no pareció mejorar el rendimiento. Por tanto, el disolvente se evaporó, el aceite resultante se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) y se añadió TFA (0,5 ml) (para retirar el grupo protector Boc de la amina amina). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, el disolvente se evaporó y el aceite se disolvió en DMSO (1 ml). El producto se purificó por CL Prep./EM (B al 0-60 %, 30 min) para producir trifluoroacetato de N-[4-((R)-2-amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida

35 (11,0 mg, 1,83 mmol, 15,0 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM m/z 433,5 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,18 - 1,43 (m, 3 H), 3,59 - 3,69 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,00 - 4,30 (m, 2 H), 6,86 (dd, J = 13,01, 2,40 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 9,09, 2,27 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,77 (t, J = 8,72 Hz, 1 H), 7,89 (dt, J = 9,03, 2,18 Hz, 1H).

40

**Ejemplo 5.2: Preparación de [4-((R)-2-amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (Compuesto 1).****Etapas A: Preparación de 1-bromopropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo intermedio.**

45

Una solución de 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (100 mg, 571 μmol) y tetrabromuro de carbono (303 mg, 913 μmol) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trifetilfosfina (299 mg, 1141 μmol) la reacción se agitó durante 10 min. Después, la reacción se dejó calentar a t.a. y se agitó durante 18 horas. Después de este periodo, un análisis de TLC sugirió que la reacción se había completado (sílice, EtOAc al 50 %/Hexanos, tinte de Nihidrina). El disolvente se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0, 5, 10, 15, 20 %/Hexanos) para producir 1-bromopropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (67,1 mg, 0,28 mmol, 49,3 %) en forma de un aceite incoloro que se volvió sólido después de un periodo de reposo. CLEM 238,1 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,23 (d, J = 6,57 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 3,44 (dd, J = 5,56, 1,77 Hz, 2 H), 3,71 - 3,92 (m, 1H).

50

**Etapas B: Preparación de (R)-1-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)propan-2-il-carbamato de terc-butilo intermedio.**

55 Se pesaron 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (500 mg, 2643 μmol), 1-bromopropan-2-ilcarbamato de (R)-terc-butilo (755 mg, 3171 μmol) y carbonato de cesio (1205 mg, 3700 μmol) en un vial con acetona anhidra (3,0 ml). La reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante una hora. Después de este periodo, el análisis de CL/EM mostró que la reacción se estaba casi completa. Por tanto, el disolvente se evaporó y el material resultante se extrajo (3 ml de cada uno de H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0, 20, 50, 70, 100 %/Hexanos) para producir

60 (R)-1-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)propan-2-il-carbamato de terc-butilo (487 mg, 1,41 mmol, 50,7 %) en forma de un aceite de color pardo claro. CLEM m/z 347,1 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 0,92 (d, J = 6,57

65

Hz, 3 H), 1,32 (s, 9 H), 3,60 (s, 3 H), 3,69 - 3,76 (m, 1 H), 3,79 - 3,94 (m, 2 H), 6,13 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,57 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,59, 2,78 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 2,02 Hz, 1H).

**Etapa C: Preparación de [4-((R)-2-amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (Compuesto 1).**

5 A una solución de (R)-1-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo, (21,1 mg, 60,9  $\mu$ mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (0,5 ml) se le añadió DIEA (13,8 g, 79,2  $\mu$ mol) y cloruro de 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-carbonilo (14,8 mg, 66,9  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se calentó brevemente con una pistola de calor ( $\sim 50$  °C) y después se agitó a t.a. durante 4 horas. Después de este periodo, el análisis de CL/EM 10 mostró que la reacción se estaba bastante completa. Por tanto, el disolvente se evaporó, el aceite resultante se redisolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) y se añadió TFA (0,5 ml) (para retirar el grupo protector Boc de la amina amina). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, el disolvente se evaporó y el aceite se redisolvió en DMSO (1 ml). El producto se purificó por CL Prep./EM (B al 5-60 %, 30 minutos) para proporcionar 15 trifluoroacetato de [4-((R)-2-amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (11,8 mg, 0,021 mmol, 35,7 %) en forma de un sólido de color blanco que era muy higroscópico. CLEM m/z 431,3 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,32 (d, J = 6,57 Hz, 3 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,07 (dd, J = 10,36, 6,57 Hz, 1 H), 4,17 (dd, J = 10,36, 4,30 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,08, 1,01 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 20 7,60 (dd, J = 8,08, 1,26 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,84, 2,78 Hz, 1H).

**Ejemplo 5.3: Preparación de [4-((R)-2-amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico (Compuesto 76).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 5.2**, Etapa C para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 431,2 (M+H).

**Ejemplo 5.4: Preparación de N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 7).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 5.2**, Etapa C para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 381,3 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,31 (d, J = 6,82 Hz, 3 H), 3,58 - 3,68 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,06 (dd, J = 10,36, 6,32 Hz, 1 H), 4,15 (dd, J = 10,36, 4,29 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,25 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1H).

**Ejemplo 5.5: Preparación de N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida (Compuesto 13).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 5.2**, Etapa C para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 435,3 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,32 (d, J = 6,82 Hz, 3 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,07 (dd, J = 10,36, 6,57 Hz, 1 H), 4,16 (dd, J = 10,36, 4,29 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 8,84 Hz, 2H).

**Ejemplo 5.6: Preparación de [4-((R)-2-amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico (Compuesto 19).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 5.2**, Etapa C para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 25,1 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,31 (d, J = 6,57 Hz, 3 H), 3,57 - 3,68 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,03 - 4,08 (m, J = 10,36, 6,57 Hz, 1 H), 4,15 (dd, J = 10,36, 4,29 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1H).

**Ejemplo 5.7: Preparación de N-[4-carbamimidolmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 172).**

**Etapa A: Preparación de N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(cianometoxi)fenil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida intermedia.**

60 A una solución de N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-2-fluoro-4- metoxibenzamida (104 mg, 276,8  $\mu$ mol) en acetona anhidra (1 ml) se le añadió carbonato de cesio (108,2 mg, 332,1  $\mu$ mol) y 2- bromoacetónitrilo (38,56  $\mu$ l, 553,5  $\mu$ mol). La reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante media hora. Después de este periodo, un análisis de CL/EM en bruto reveló que la reacción se había completado. Por tanto, el disolvente se evaporó y la reacción se extrajo (2 ml de cada uno de  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). La fase acuosa se extrajo de nuevo (2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Las 65 fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por

5 cromatografía en columna (EtOAc al 0, 20, 50, 70, 100 %/Hexanos) para producir N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida (88 mg, 203,2  $\mu$ mol, 73,4 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z 415,3 (M+H); RMN  $^1$ H (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 3,75 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 5,06 (s, 2 H), 6,86 (dd,  $J$  = 12,88, 2,27 Hz, 1 H), 6,91 (dd,  $J$  = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 7,36 (d,  $J$  = 8,84 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,73 (d,  $J$  = 2,53 Hz, 1 H), 7,78 (t,  $J$  = 8,59 Hz, 1 H), 7,92 (dd,  $J$  = 8,97, 2,65 Hz, 1H).

**Etapas B: Preparación de N-[4-carbamimidolmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 172).**

10 Se pesó N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida (20 mg, 48,2  $\mu$ mol) en un vial con MeOH (1 ml). Se añadió metóxido potásico (0,744 mg, 10,6  $\mu$ mol) y la reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 625 s. Se añadió cloruro de amonio (2,84 mg, 53,0  $\mu$ mol) y la reacción se calentó de nuevo en un microondas a 80 °C durante 720 s. Después de este tiempo, el análisis de CL/EM en bruto mostró que la reacción había formado de manera bastante limpia el intermedio deseado con un rendimiento de aproximadamente el 80 %. Por  
15 tanto, el disolvente de reacción se evaporó y el aceite resultante se redisolvió en DMSO (1 ml). El compuesto del título se purificó por CL prep./EM (B al 5-50 %, 30 min) para proporcionar trifluoroacetato de N-[4-carbamimidolmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (17,5 mg, 32,1  $\mu$ mol, 66,5 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM m/z 432,4 (M+H); RMN  $^1$ H (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,68 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 4,83 (d,  $J$  = 14,15 Hz, 1 H), 4,91 (d,  $J$  = 14,15 Hz, 1 H), 6,91 (dd,  $J$  = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 6,98 (dd,  $J$  = 12,63, 2,53 Hz, 1 H), 7,22 (d,  $J$  = 9,09 Hz, 1 H), 7,65 (t,  $J$  = 8,59 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,71 (d,  $J$  = 2,53 Hz, 1 H), 7,89 (dd,  $J$  = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 8,98 (s, 2 H), 9,06 (s, 2 H), 10,32 (s, 1H).

**Ejemplo 5.8: Preparación de N-[4-(2-amino-4,4,4-trifluoro-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 338).**

**Etapas A: Preparación de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-4,4,4-trifluorobutanoico intermedio.**

30 Una solución de ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (1,2 g, 7,64 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (15 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,80 ml, 8,40 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min a 0 °C. Después de este periodo, la reacción se dejó calentar a t.a. y se continuó agitando durante 2 horas. El disolvente se evaporó y la reacción se extrajo (50 ml de cada uno de  $\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). La fase acuosa se extrajo de nuevo (2 x 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). La fase orgánica combinada se secó y se concentró, produciendo ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-4,4,4-trifluorobutanoico (1,94 g, 7,39 mmol, rendimiento del 96,8 %) en forma de un sólido de  
35 color blanco. El producto se llevó hacia adelante sin purificación adicional. CLEM 258,3 (M+H).

**Etapas B: Preparación de 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-ilcarbamato de terc-butilo intermedio.**

40 Una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-4,4,4-trifluorobutanoico (1,64 g, 6,38 mmol) y DIEA (1,33 ml, 7,65 mmol) en THF anhidro (15 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente cloroformiato de etilo (0,674 ml, 7,01 mmol) mediante una jeringa. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 2 horas (en ese momento se formó un prec. sólido de color blanco). Después de 2 horas, el precipitado se filtró y se lavó con THF anhidro (4 ml). Se añadió lentamente borohidruro de litio (6,38 ml, 12,8 mmol) al filtrado (se observó burbujeo vigoroso). La solución se agitó durante 2 horas y se comprobó el progreso de la reacción por CL/EM en bruto. Una vez  
45 que la reacción se había completado, la mayoría del disolvente de THF se evaporó y se realizó una extracción (100 ml de cada uno de  $\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$  y EtOAc). La fase acuosa se extrajo de nuevo (2 x 100 ml de EtOAc). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0, 20, 50, 60, 70 %/Hexanos) para producir 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,24 g, 5,10 mmol, 80,0 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM 244,0 (M+H); RMN  $^1$ H (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9 H), 2,21 - 2,38 (m, 1 H), 2,41 - 2,57 (m, 1 H), 3,44 (dd,  $J$  = 11,12, 6,57 Hz, 1 H), 3,55 (dd,  $J$  = 11,12, 5,05 Hz, 1 H), 3,84 - 3,97 (m, 1H).

**Etapas C: Preparación de N-[4-(2-Amino-4,4,4-trifluoro-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 338).**

55 Se disolvió N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida (20,0 mg, 53,2  $\mu$ mol) en THF anhidro (0,3 ml). Se añadió trifetilfosfina (15,4 mg, 58,5  $\mu$ mol), predisoluelta en THF anhidro (0,1 ml) a la solución de N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-2-fluoro-4-metoxibenzamida/THF. La reacción se agitó durante 5 minutos y después se añadió DIAD (16,6  $\mu$ l, 85,2  $\mu$ mol), predisoluelto en THF anhidro (0,1 ml) a la reacción. La mezcla se agitó a t.a. durante 5 minutos más y después se añadió 4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-ilcarbamato de terc-butilo (16,2 mg, 66,5  $\mu$ mol), predisoluelto en THF anhidro (0,1 ml). Después, la reacción se agitó durante 4 horas y se comprobó por CL/EM. Aunque la reacción no había llegado a completarse, el empuje de la reacción por calentamiento o la extensión del tiempo de reacción no pareció mejorar el rendimiento. Por tanto, el disolvente se evaporó, el aceite resultante se suspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) y se añadió TFA (20,5  $\mu$ l, 266  $\mu$ mol) (para retirara el grupo protector Boc de la amina). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, el disolvente se retiró y el aceite resultante se redisolvió en DMSO (1 ml). El producto se purificó por CL Prep./EM (B al 0-50 %, 30 min) para  
65

producir trifluoroacetato de N-[4-(2-amino-4,4,4-trifluoro-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (8,1 mg, 13,0  $\mu\text{mol}$ , 24,5 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM m/z 501,3 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 2,48 - 2,86 (m, 2 H), 3,75 (d,  $J = 2,78$  Hz, 3 H), 3,87 - 3,97 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 4,10 - 4,43 (m, 2 H), 6,85 (dd,  $J = 12,88$ , 2,27 Hz, 1 H), 6,91 (dd,  $J = 8,72$ , 2,40 Hz, 1 H), 7,30 (dd,  $J = 9,09$ , 2,27 Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J = 2,53$  Hz, 1 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,76 (t,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 7,90 (dd,  $J = 8,97$ , 2,65 Hz, 1H).

**Ejemplo 5.9: Preparación de N-[4-((S)-2-Amino-4-metanosulfonil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 59).**

**Etapas A: Preparación de 1-hidroxi-4-(metilsulfonil)butan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo intermedio.**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 5.8, Etapa B**, para dar un aceite incoloro que se volvió sólido después de un periodo de reposo. CLEM m/z 268,0 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1,46 (s, 9 H), 1,81 - 1,93 (m, 1 H), 2,06 - 2,18 (m, 1 H), 2,99 (s, 3 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 3,46 - 3,52 (m,  $J = 11,12$ , 6,06 Hz, 1 H), 3,56 (dd,  $J = 11,12$ , 5,05 Hz, 1 H), 3,60 - 3,71 (m, 1H).

**Etapas B: Preparación de N-[4-((S)-2-amino-4-metanosulfonil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 59).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 5**, Etapa C para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z 525,7 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm 2,13 - 2,30 (m, 2 H), 3,02 (d,  $J = 6,06$  Hz, 3 H), 3,13 - 3,26 (m, 2 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 4,10 - 4,35 (m, 2 H), 6,85 (dd,  $J = 13,14$ , 2,27 Hz, 1 H), 6,91 (dd,  $J = 8,59$ , 2,27 Hz, 1 H), 7,30 (dd,  $J = 8,97$ , 5,94 Hz, 1 H), 7,61 (d,  $J = 3,28$  Hz, 1 H), 7,65 (d,  $J = 2,53$  Hz, 1 H), 7,76 (t,  $J = 8,59$  Hz, 1 H), 7,84 - 7,98. (m, 1H).

**Ejemplo 5.10: Preparación de N-[4-Carbamoilmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 146)**

A una mezcla de N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)benzamida (51 mg, 0,13 mmol) y carbonato potásico (27 mg, 0,20 mmol) en acetona (1 ml) se le añadió 2-bromoacetamida (27 mg, 0,20 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. Las fases se separaron. La fase inorgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se redujo para dar el compuesto del título el forma de un sólido de color blanco (49 mg, 83 %). CLEM m/z (%) = 453 (M+H  $^{31}\text{Cl}$ , 100), 455 (M+H  $^{37}\text{Cl}$ , 30). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,73 (s, 3 H), 4,46 - 4,61 (m, 2 H), 7,09 (d,  $J = 9,09$  Hz, 1 H), 7,24 (s, 1H), 7,38 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,72 (d,  $J = 2,78$  Hz, 1 H), 7,73 - 7,84 (m, 1 H), 7,87 (dd,  $J = 8,97$ , 2,65 Hz, 1 H), 7,97 (d,  $J = 6,57$  Hz, 1 H), 8,21 - 8,36 (m, 2 H), 10,53 (s, 1H).

**Ejemplo 5.11: Preparación de N-[4-Carbamoilmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 169)**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 5.10 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (31,1 mg, 74,9 %). CLEM m/z (%) = 415 (M+H  $^{35}\text{Cl}$ , 100), 417 (M+H  $^{37}\text{Cl}$ , 30). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,73 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,46 - 4,60 (m, 2 H), 7,07 (d,  $J = 9,09$  Hz, 1 H), 7,16 (dd,  $J = 8,21$ , 2,15 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,45 (t,  $J = 7,83$  Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,54 (d,  $J = 7,58$  Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,72 (d,  $J = 2,53$  Hz, 1 H), 7,87 (dd,  $J = 9,09$ , 2,53 Hz, 1 H), 10,28 (s, 1H).

**Ejemplo 6: Preparación de Compuestos.**

**Ejemplo 6.1: Preparación de [4-((S)-2-amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (Compuesto 191).**

**Etapas A: Preparación del metanosulfonato de (S)-2-(terc-butoxicarbonil)propilo intermedio.**

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,33 ml, 17,1 mmol) a una solución de 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (2,0 g, 11,4 mmol) y TEA (3,18 ml, 22,8 mmol) en DCM. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con DCM; se lavó con agua y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente orgánico se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 97,5 %. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,06 (d,  $J = 6,82$  Hz, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 3,17 (s, 3 H), 3,68 - 3,81 (m, 1 H), 4,04 (d,  $J = 5,81$  Hz, 2 H), 6,96 (d,  $J = 7,83$  Hz, 1H).

**Etapas B: Preparación del (S)-1-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)propan- 2-ilcarbamato de terc-butilo intermedio.**

Se disolvieron 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (300,00 mg, 1585,5  $\mu\text{mol}$ ),

2-(S)-terc-butoxicarbonilamino-propil éster del ácido metanosulfónico (602,45 mg, 2378,3  $\mu\text{mol}$ ) y carbonato de cesio (1033,2 mg, 3171,0  $\mu\text{mol}$ ) en acetona, y se calentó en el microondas a 130 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se retiró al vacío. El residuo se disolvió en DCM; se lavó con NaOH 1 N (3 x) y después se retiró al vacío para producir un residuo parduzco con un rendimiento del 34,6 %. CLEM (m/z) = 347,3 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (d, J = 6,32 Hz, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 3,65 (s, 3 H), 3,67 - 3,77 (m, 3 H), 6,23 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 1,77 Hz, 1H).

**Etapa C: Preparación de [4-((S)-2-amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico (Compuesto 191).**

A una solución de (S)-1-(4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (40,0 mg, 115  $\mu\text{mol}$ ) en DCM se le añadió cloruro de 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbonilo (28,0 mg, 127  $\mu\text{mol}$ ), seguido de TEA (32,2  $\mu\text{l}$ , 231  $\mu\text{mol}$ ). La reacción se mezcló en un agitador rotatorio a 25 °C durante 1 hora y después se detuvo con MeOH (100  $\mu\text{l}$ ). Después de mezclar durante 20 minutos, se añadió TFA (400  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla resultante se calentó a 40 °C y se mezcló durante 1 hora. El disolvente orgánico se retiró al vacío; el residuo en bruto se disolvió en acetonitrilo (0,5 ml), se neutralizó con bicarbonato saturado y se sometió a purificación por CLEM preparativa. Las fracciones adecuadas se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (rendimiento del 16,7 %). CLEM m/z = 431,3 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (d, J = 6,82 Hz, 3 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 6,36 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 2,53 Hz, 2 H), 7,82 - 7,91 (m, 2 H), 10,35 (s, 1H).

**Ejemplo 6.2: Preparación de [4-((S)-2-amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico (Compuesto 25).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.1, Etapa C** para producir un residuo oleoso con un rendimiento del 23,1 %. CLEM m/z = 431,3 (M+H),

**Ejemplo 6.3: Preparación de [4-((S)-2-amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico (Compuesto 307).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.1, Etapa C** para producir un residuo oleoso con un rendimiento del 28,5 %. CLEM m/z 425,2 (M+H), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (d, J = 6,82 Hz, 3 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 6,35 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1H), 7,90 - 8,09 (s a, 2H), 10,35 (s, 1H).

**Ejemplo 6.4: Preparación de N-[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida (Compuesto 295).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.1, Etapa C** para producir un residuo oleoso con un rendimiento del 31,9 %. CLEM m/z = 435,4 (M+H), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (d, J = 6,82 Hz, 3 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 6,37 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,73 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,90 - 8,06 (s a, 2H), 8,08 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 10,43 (s, 1H).

**Ejemplo 6.5: Preparación de N-[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3- metoxi-benzamida (Compuesto 286).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.1, Etapa C** para producir un residuo oleoso con un rendimiento del 31,4 %. CLEM m/z = 381,4 (M+H), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (d, J = 6,57 Hz, 3 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,99 - 4,08 (m, 2 H), 6,37 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,16 (dd, J = 8,21, 2,40 Hz), 1 H), 7,24 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 2 H), 7,52 - 7,56 (m, 1 H), 7,73 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,90 - 8,06 (s a, 2H), 10,29 (s, 1H).

**Ejemplo 6.6: Preparación de N-[4-((S)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 72).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.1, Etapa C** para producir un residuo oleoso con un rendimiento del 13,99 %. CLEM m/z = 409,4 (M+H).

**Ejemplo 6.7: Preparación de [4-((S)-2-amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 138).**

**Etapa A: Preparación de la N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-5-metil- isoxazol-3-carboxamida intermedia**

5 A una solución de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (284,0 mg, 2236,0  $\mu\text{mol}$ ) disuelto en DCM (10,0 ml) se le añadió HATU (1020,0 mg, 2683,0  $\mu\text{mol}$ ), seguido de DIEA (586  $\mu\text{l}$ , 3353  $\mu\text{mol}$ ). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 4-amino-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (500,00 mg, 2236  $\mu\text{mol}$ ) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se sometió a purificación por cromatografía en columna (50:50 de acetato de etilo:hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 59,0 %. CLEM  $m/z$  = 333,2 (M+H), RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2,69 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 6,64 (s, 1 H), 7,00 (d,  $J$  = 8,84 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,64 (d,  $J$  = 2,53 Hz, 1 H), 7,73 (dd,  $J$  = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 10,04 (s, 1 H), 10,60 (s, 1H).

**Etapa B: [4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 138).**

15 Se pesó trifenilfosfina soportada por polímero (181 mg, 271  $\mu\text{mol}$ , 3 equiv., 1,5 mmol/g) en un vial de centelleo de 20 ml; se tapó y se enjuagó con nitrógeno. Después, la resina se suspendió en 2,0 ml de THF seco y se mezcló en un agitador rotatorio durante 2 minutos. Se añadió N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (30,00 mg, 90,20  $\mu\text{mol}$ ). La suspensión se mezcló brevemente y después se añadió DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo, 27,94  $\mu\text{l}$ , 144,3  $\mu\text{mol}$ ). Después de 30 minutos en un agitador rotatorio, se añadió una solución de 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (19,75 mg. 112,7  $\mu\text{mol}$ ) en 0,5 ml de THF seco. La suspensión resultante se calentó a 65 °C y se mezcló durante una noche. El análisis de CLEM mostró que la reacción no se había completado. Se añadieron un lote recién preparado de DIAD (27,94  $\mu\text{l}$ , 144,3  $\mu\text{mol}$ ) y 1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (19,75 mg. 112,7  $\mu\text{mol}$ ) a la mezcla de reacción y la suspensión se calentó a 65 °C y se mezcló durante una noche. La suspensión se filtró y la resina se lavó con THF (3 x 3 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en TFA al 20 % en DCM (2,0 ml), se calentó a 65 °C y se mezcló en un agitador rotatorio durante 1,0 hora. El disolvente orgánico se retiró al vacío y el residuo en bruto se disolvió en acetonitrilo (0,8 ml), se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se sometió a purificación por CLEM preparativa. Las fracciones deseadas se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (rendimiento del 21,34 %). CLEM  $m/z$  = 390,3 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,16 (d,  $J$  = 6,82 Hz, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,66 (s a, 3 H), 3,95 - 4,16 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 7,35 (dd,  $J$  = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,74 (d,  $J$  = 2,53 Hz, 1 H), 7,95 (dd,  $J$  = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,97 - 8,04 (s a, 2H), 10,76 (s, 1H).

**Ejemplo 6.8: [4-[2-Amino-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 276).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 3,62 %. CLEM  $m/z$  = 460,4 (M+H).

**Ejemplo 6.9: [4-((S)-2-Amino-3,3-dimetil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil- 2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 327).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 30,8 %. CLEM  $m/z$  = 432,4 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,93 (s, 9 H), 2,54 (s, 3 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,66 (s a, 3 H), 3,95 - 4,16 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 7,35 (dd,  $J$  = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,74 (d,  $J$  = 2,53 Hz, 1 H), 7,95 (dd,  $J$  = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,97 - 8,02 (s a, 2H), 10,76 (s, 1H).

**Ejemplo 6.10: [4-((R)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 85).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 5,84 %. CLEM  $m/z$  = 418,5 (M+H).

**Ejemplo 6.11: [4-((S)-2-Amino-3-ciclohexil-, propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 70).**

60 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 26,32 %. CLEM  $m/z$  = 472,6 (M+H).

**Ejemplo 6.12: [4-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil- 2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 55).**

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 25,91 %. CLEM  $m/z$  = 458,4 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,86 - 1,75 (m, 11 H), 2,54 (s, 3 H), 3,13 - 3,21 (s a, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,99 - 4,29 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,97 - 8,02 (s a, 2H), 10,76 (s, 1H).

5 **Ejemplo 6.13: [4-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 336).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 30,52 %. CLEM m/z = 458,3 (M+H).

10 **Ejemplo 6.14: [4-((S)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 185).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 32,10 %. CLEM m/z = 432,4 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,75 - 0,86 (m, 6 H), 1,30 - 1,44 (m, 2 H), 1,47 - 1,65 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 3,33 - 3,45 (m, 1 H), 3,66 (s a, 3 H), 3,95 - 4,16 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,95 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,97 - 8,04 (s a, 2H), 10,76 (s, 1H).

20 **Ejemplo 6.15: [4-((R)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (Compuesto 161).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 27,99 %. CLEM m/z = 432,4 (M+H).

25 **Ejemplo 6.16: N-[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida (Compuesto 277).**

30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 14,76 %. CLEM m/z = 433,4 (M+H); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (d, J = 6,82 Hz, 3 H), 3,46 - 3,55 (m, 1 H), 3,66 (s a, 3 H), 3,84 (s a, 3 H), 3,91 - 4,14 (m, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 6,97 (dd, J = 12,63, 2,27 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,65 - 7,68 (m, 2 H), 7,90 - 7,83 (m, 1 H), 7,89 - 8,02 (s a, 2H), 10,27 (s, 1H).

35 **Ejemplo 6.17: N-[4-((R)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida (Compuesto 285).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un residuo oleoso con un rendimiento del 12,9 %. CLEM m/z = 414,3 (M+H).

40 **Ejemplo 6.18: N-[4-((R)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida (Compuesto 158).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un residuo oleoso con un rendimiento del 18,1 %. CLEM m/z = 454,3 (M+H).

**Ejemplo 6.19: N-[4-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida (Compuesto 141).**

50 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un residuo oleoso con un rendimiento del 16,6 %. CLEM m/z = 454,2 (M+H).

**Ejemplo 6.20: N-[4-((S)-2-Amino-3,3-dimetil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida (Compuesto 117).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un residuo oleoso con un rendimiento del 2,04 %. CLEM m/z = 428,3 (M+H).

60 **Ejemplo 6.21: N-[4-((R)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida (Compuesto 271).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un residuo oleoso con un rendimiento del 5,37 %. CLEM m/z = 428,3 (M+H).

65

**Ejemplo 6.22: N-[4-((S)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida (Compuesto 248).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un residuo oleoso con un rendimiento del 4,35 %. CLEM m/z = 428,2 (M+H).

5 **Ejemplo 6.23: N-[4-((S)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida (Compuesto 233).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 6.7, Etapa B**, para proporcionar un residuo oleoso con un rendimiento del 11,1 %. CLEM m/z = 414,3 (M+H).

**Ejemplo 7: Preparación de Compuestos.**

15 **Ejemplo 7.1: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 322).**

Una mezcla de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (0,5000 g, 1,161 mmol) y amoniaco (0,2515 g, 11,62 mmol) en 20 ml de metanol se calentó a 150 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas de microondas en un tubo cerrado herméticamente de paredes gruesas. La mezcla de la reacción se concentró para producir el producto en bruto, que se sometió a purificación en una HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (sal de TFA) con un rendimiento del 53 %. CLEM m/z (%) = 367 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,2 (s, 1H), 7,83 (dd, J<sub>1</sub> = 2,53 y J<sub>2</sub> = 8,89 Hz, 1H), 7,68 (d, J<sub>1</sub> = 2,53 Hz, 1H), 7,53 (d, J<sub>1</sub> = 8,08 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,46 (d, J<sub>1</sub> = 1,78 Hz, 1H), 7,43 (d, J<sub>1</sub> = 8,08 Hz, 1H), 7,19 - 7,13, (m, 2H), 6,27 (d, J<sub>1</sub> = 1,77 Hz, 1H), 3,95 (t, J<sub>1</sub> = 5,80 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,8 (t, J<sub>1</sub> = 5,80 Hz, 2H).

**Ejemplo 7.2: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (Compuesto 180).**

30 **Etapa A: Preparación de {2-[2-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)amino)-fenoxi]etil}carbamato de *tert*-butilo**

A una mezcla de carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (1,410 g, 5,506 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió gota a gota 2-(4-amino-2-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (1,887 g, 4,588 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se agitó a 65 °C durante 30 min. Se usó {2-[2-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)amino)-fenoxi]etil}carbamato de *tert*-butilo en una solución en DMF en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM m/z (%) = 552 (M+H <sup>79</sup>Br, 35), 554 (M+H <sup>81</sup>Br, 37)

40 **Etapa B: Preparación de [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (Compuesto 180).**

Una mezcla de 2-(4-amino-2-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (30 mg, 54 μmol) y 6-cloroindolina (8,3 mg, 54 μmol) en 1 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, a la mezcla se le añadió 1 ml de HCl 2 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el producto en bruto se sometió a purificación en una HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y liofilizaron para proporcionar un aceite de color amarillo con un rendimiento del 20,1 %. CLEM m/z (%) = 492 (M+H <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,1 (m, 4 H), 3,7 (s, 3 H), 4,1 (m, 3 H), 4,2 (m, 1 H), 6,8 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,1 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,1 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,3 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,5 (s, 1 H), 7,6 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 7,8 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

**Ejemplo 7.3: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (Compuesto 81).**

55 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 7.2 para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 16,5 %. CLEM m/z (%) = 492 (M+H <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,3 (m, 4 H), 3,8 (s, 3 H), 4,2 (m, 3 H), 4,3 (dd, J = 11,1, 4,5 Hz, 1 H), 7,0 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,2 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,3 (m, 1 H), 7,4 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,7 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,8 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

60 **Ejemplo 7.4: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (Compuesto 160).**

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 7.2 para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 17,7 %. CLEM m/z (%) = 492 (M+H <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,3 (m, 4 H), 3,8 (s, 3 H), 4,2 (m, 3 H), 4,3 (m, 1 H), 7,1 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,2 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,2 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,4 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,9 (d, J = 8,6 Hz, 1 H).

**Ejemplo 7.5: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (Compuesto 250).**

5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 7.2** para dar un sólido de color blanco. CLEM m/z (%) = 471 (M+H).

**Ejemplo 7.6: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido (S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico (Compuesto 149).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 7.2** para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 8,51 %. CLEM m/z (%) = 452 (M+).

**Ejemplo 7.7: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (Compuesto 173).**

15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 7.2** para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 5,5 %. CLEM m/z (%) = 536 (M+H <sup>79</sup>Br, 100), 538 (M+H <sup>81</sup>Br, 98). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 3,3 (m, 4 H), 3,8 (s, 3 H), 4,2 (t, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,2 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 7,2 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,3 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,4 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,6 (s, 1 H), 7,7, (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,8 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

20

**Ejemplo 7.8: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil- 2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido octahidro-quinolin-1-carboxílico (Compuesto 27).**

25 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 7.2** para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 18,1 %. CLEM m/z (%) = 476 (M+, 98). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,4 (m, 8 H), 1,7 (m, 2 H), 1,8 (m, 2 H), 1,9 (m, J = 14,4, 4,3 Hz), 3 H), 3,3 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,9 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 7,2 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,3 (dd, J = 2,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (s, 1H).

**Ejemplo 7.9: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto 41).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 7.2** para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 21,0 %. CLEM m/z (%) = 476 (M+, 98). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,5 (m, 7 H), 1,7 (m, J = 4,5 Hz, 2 H), 1,9 (m, 3 H), 3,2 (m, 1 H), 3,2 (dd, J = 12,6, 3,5 Hz, 1 H), 3,3 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,8 (dd, J = 13,1, 4,5 Hz, 1 H), 3,9 (m, 1 H), 4,2 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 7,2 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,3 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,6 (s, 1H).

**Ejemplo 7.10: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (Compuesto 196).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 7.2** para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 16,2 %. CLEM m/z (%) = 530 (M+).

**Ejemplo 7.11: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil- 2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico (Compuesto 298).**

45 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 7.2** para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 61,5 %. CLEM m/z (%) = 437 (M+)

**Ejemplo 7.12: Preparación de N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 181).**

50 Una mezcla de N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (0,5000 g, 1,195 mmol) y amoniaco (0,34 g, 20,0 mmol) en 10 ml de metanol se calentó a 150 °C durante 30 minutos en irradiación de microondas de microondas en un tubo cerrado herméticamente de paredes gruesas. La mezcla de la reacción se concentró para producir el producto en bruto, que se sometió a purificación en una HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de TFA de color blanco con un rendimiento del 53 %. CLEM m/z (%) = 355 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,3 (s, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,68 (d, J<sub>1</sub> = 2,78 Hz, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 1H), 7,46 (d, J<sub>1</sub> = 1,78 Hz, 1H), 7,45 - 7,42 (m, 2H), 7,18 (d, J<sub>1</sub> = 8,08 Hz, 1H), 6,28 (d, J<sub>1</sub> = 2,01 Hz, 1H), 3,95 (t, J<sub>1</sub> = 6,06 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,79 (t, J<sub>1</sub> = 6,06 Hz, 2H).

60

**Ejemplo 7.13: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico (Compuesto 99).**

65 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 7.2** para dar un sólido de color

blanco con un rendimiento del 25,3 %. CLEM m/z (%) = 568 (M+, 27). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 3,3 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,7 (dd, J = 6,8, 3,3 Hz, 4 H), 3,8 (s, 3 H), 3,8 (dd, J = 6,1, 3,0 Hz, 4 H), 4,2 (m, 1 H), 4,3 (m, 1 H), 7,0 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,2 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,3 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 7,8 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1 H), 8,4 (s, 1H).

5 **Ejemplo 7.14: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxílico (Compuesto 123).**

10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 7.2 para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 33,4 %. CLEM m/z (%) = 570 (M+H). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 3,3 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,5 (m, 4 H), 3,7 (m, 4 H), 3,8 (s, 3 H), 4,2 (dt, J = 10,6, 5,6, 4,5 Hz, 1 H), 4,3 (dt, J = 11,0, 5,4, 5,3 Hz, 1 H), 7,2 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,3 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,6 (m, 2 H), 8,4 (s, 2H)

15 **Ejemplo 7.15: Preparación de [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico (Compuesto 44).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 7.2 para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 22,2 %. CLEM m/z (%) = 500 (M+).

20 **Ejemplo 7.16: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Compuesto 147).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 7.2 para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 42,9 %. CLEM m/z (%) = 529 (M+).

25 **Ejemplo 7.17: Preparación de [4-(4-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Compuesto 153).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 7.2 para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 11,3 %. CLEM m/z (%) = 529 (M+).

30 **Ejemplo 7.18: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil- 2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico (Compuesto 164).**

35 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 7.2 para dar un sólido de color blanco con un rendimiento del 43,7 %. CLEM m/z (%) = 406 (M+, 100).

**Ejemplo 7.19: Preparación de [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5,6-dihidro-4H-pirimidin-1-carboxílico (Compuesto 329).**

40 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en Ejemplo 7.2 para dar un aceite de color amarillo con un rendimiento del 27 %. CLEM m/z (%) = 421 (M+).

45 **Ejemplo 7.20: Preparación de 1-{2-1-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etilcarbamoiloxi}-etil éster del ácido acético (Compuesto 345).**

50 A una mezcla de N-(4-(2-aminoetoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (55 mg, 150,1 μmol) y carbonocloridato de 1-cloroetilo (17,99 μl, 165,1 μmol) en diclorometano se le añadió gota a gota Proton-Sponge (35,38 mg, 165,1 μmol) en diclorometano a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y se añadió 4 ml de ácido acético. A la mezcla se le añadió acetato de mercurio (47,33 mg, 165,1 μmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 0-50 %/n-hexano/sílice). El producto se obtuvo en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 43 %. CLEM m/z (%) = 497 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,5 (d, J = 5,6 Hz, 3 H), 2,1 (s, 3 H), 2,1 (m, J = 5,6 Hz, 1 H), 3,5 (m, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,9 (s, 3 H), 4,1 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,9 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 6,3 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,8 (c, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,0 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,6 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,7 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,8 (s, 1H).

60 **Ejemplo 7.21: Preparación de N-[4-(2-hexanoilamino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 346).**

65 A una mezcla de N-(4-(2-aminoetoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (0,020 g, 0,15 mmol) y trietilamina (0,038 ml, 0,27 mmol) en diclorometano se le añadió gota a gota cloruro de hexanoílo (50 mg, 0,14 mmol), a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida. (EtOAc/Hexano = 50-90 %). Se obtuvo

N-[4-(2-hexanoilamino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 43 %. CLEM m/z (%) = 465 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 0,9 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,3 (m, 4 H), 1,6 (m, 2 H), 2,1 (m, 2 H), 3,5 (c, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 3,9 (s, 3 H), 4,0 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 5,5 (m, 1 H), 6,3 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,0 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7,4 (m, 2 H), 7,4 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,6 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,6 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,7 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,8 (s, 1 H).

**Ejemplo 7.22: Preparación de éster bencílico del ácido  
[2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil]-carbámico (Compuesto 347).**

A una mezcla de N-(4-(2-aminoetoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il), fenil)-3-metoxibenzamida (50 mg, 136 μmol) y trietilamina (0,038 ml, 0,27 mmol) en diclorometano se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (26 mg, 150 μmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida. (EtOAc/Hexano = 50-90 %). Se obtuvo éster bencílico del ácido [2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil]-carbámico en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 37 %. CLEM m/z (%) = 501 (M+H, 100). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,5 (c, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,9 (s, 3 H), 4,0 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 4,9 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 5,1 (s, 2 H), 6,3 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,0 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7,3 (m, 5 H), 7,4 (m, 1 H), 7,5 (m, 2 H), 7,7 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 7,8 (s, 1 H).

**Ejemplo 7.23: Preparación de 2-cloro-etil éster del ácido  
[2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil]-carbámico (Compuesto 341).**

A una solución de N-(4-(2-aminoetoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)-3-metoxibenzamida (0,5000 g, 1,365 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,2383 ml, 1,365 mmol) en 1 ml de se le añadió gota a gota cloroformiato de 2-cloroetilo (0,1951 g, 1,365 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se retiró etanol al vacío y el material en bruto se purificó por CLEM preparativa (m/z = 472). Las fracciones adecuadas se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 38 %. CLEM m/z (%) = 472 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 474 (M+H <sup>37</sup>Cl, 40). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,16 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 7,19 - 7,13, (m, 2H), 5,18 (t, J = 5,80 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 6,01 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,65 (t, J<sub>1</sub> = 5,80 Hz, 2H), 3,45 (c, J = 11,10 Hz, 2H).

**Ejemplo 7.24: Preparación de [4-(2-amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 328).**

Una mezcla de [3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,500 g, 1,714 mmol), trifenilfosfina (1,438 g, 5,484 mmol) y etanolamina (0,3308 g, 5,416 mmol) se recogió en 20 ml de THF anhidro en un matraz de fondo redondo. A esto se le añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (1,08 ml, 5,484 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre HCl acuoso 1 N y diclorometano. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2x). La solución acuosa se neutralizó con NaOH al 10 % a un pH de 8,0 y se extrajo con acetato de etilo (2 x, 50 ml). La fase de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir el producto en bruto en forma de un sólido higroscópico, que se sometió a purificación en HPLC. Las fracciones adecuadas se recogieron y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 19 % (sal de TFA). CLEM m/z (%) = 335 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100), 337 (M+H <sup>37</sup>Cl, 40). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,3 (s, 1H), 7,70 (dd, J<sub>1</sub> = 2,5 y J<sub>2</sub> = 9,01 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, J<sub>1</sub> = 2,53 Hz, 1H), 7,21 (d, J<sub>1</sub> = 9,09 Hz, 1H), 4,11 - 4,22 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,10 - 3,18 (m, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 1H), 0,8 - 0,76 (d, J<sub>1</sub> = 6,41 Hz, 4H).

**Ejemplo 8: Preparación de Compuestos**

**Ejemplo 8.1: Preparación de N-(3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)fenil)acetamida**

Se añadió carbonato de cesio (7,04 g, 21,6 mmol) a una solución de metanosulfonato de 2-metil-2-nitropropilo (2,39 g, 12,1 mmol) y N-(4-hidroxi-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)fenil)acetamida (2,00 g, 8,65 mmol) en dimetilacetamida (15 ml) y la mezcla se agitó a 160 °C. Después de 2 h, el disolvente se evaporó, y el residuo se trituró con agua. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto (2,38 g, 83 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM m/z (%) = 333,4 (M+H 100 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>4</sub>) δ ppm 1,47 (s, 6 H), 2,02 (s, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 4,32 (s, 2 H), 6,15 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1H).

**Ejemplo 8.2: Preparación de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina**

Se añadió N-bromosuccinimida (0,931 g, 5,23 mmol) a una suspensión de N-(3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)fenil)acetamida (1,58 g, 4,75 mmol) en 10 ml de metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se obtuvo una solución transparente en minutos. Después de 20 min, se

añadió una solución de hidróxido sódico (1,14 g, 28,5 mmol) en agua (1,00 ml, 55,5 mmol), y la solución se calentó a 160 °C durante 0,5 h en irradiación de microondas en un tubo se cerró herméticamente de paredes gruesas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se recogió en bicarbonato sódico saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:2 de acetato de etilo - hexanos, después 1:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (1,07 g, 61 %). CLEM. m/z (%) = 371,0 (M+H <sup>81</sup>Br, 36 %), 369,1 (M+H <sup>79</sup>Br, 30 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,44 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 3,81 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 6,87 - 6,93 (m, 2 H), 7,51 (s, 1H).

#### 10 Ejemplo 8.3: Preparación de N-(3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,35 ml, 2,49 mmol) a una solución de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (836 mg, 2,26 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,44 ml, 2,49 mmol) en diclorometano, y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la solución se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. La cromatografía ultrarrápida (1:2 de acetato de etilo - hexanos ) proporcionó N-(3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de una espuma de color amarillo pálido (889 mg, 1,91 mmol), 85 %). CLEM m/z (%) = 467,4 (M+H <sup>81</sup>Br, 26,3 %), 465,2 (M+H <sup>79</sup>Br, 31,5 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,49 (s, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 4,00 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,78 (dd, J = 9,09, 2,78 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), (100,0 %).

#### 25 Ejemplo 8.4: Preparación de N-(4-(2-amino-2-metilpropoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida

Se añadió lentamente cloruro de acetilo (1,36 ml, 19,1 mmol) a una solución bien agitada de N-(3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (889 mg, 1,91 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió en pequeñas porciones polvo de cinc (1,25 g, 19,1 mmol), y la mezcla se agitó a 55 °C. Después de 2 h, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se suspendió en HCl 1 M (10 ml) y se cubrió con acetato de etilo. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se añadió hidróxido de amonio hasta que se disolvió todo el precipitado. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad para producir N-(4-(2-amino-2-metilpropoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un polvo de color blanco (693 mg, 1,59 mmol, 83 %). CLEM m/z (%) = 437,3 (M+H <sup>81</sup>Br, 9,0 %), 435,2 (M+H <sup>79</sup>Br, 14,0 %).

#### 40 Ejemplo 8.5: Preparación de 1-(4-amino-2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

Se añadió boc-anhídrido (459 mg, 2,10 mmol) a una mezcla de N-(4-(2-amino-2-metilpropoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (693 mg, 1,59 mmol) y diclorometano (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de tres días, la solución se diluyó con diclorometano (30 ml), se lavó con ácido cítrico 1 M y agua, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se suspendió en metanol (10 ml) y se añadió una solución de hidróxido sódico (200 mg) en agua (0,4 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 19 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico. La cromatografía ultrarrápida (1:2 de acetato de etilo - hexanos) proporcionó 1-(4-amino-2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo en forma de una espuma de color amarillo pálido (525 mg, 1,22 mmol, 77 %). CLEM m/z (%) = 537,2 (M+H <sup>81</sup>Br, 4,9 %), 535,2 (M+H <sup>79</sup>Br, 5,7 %).

#### 50 Ejemplo 8.6: Preparación de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina

Una solución de hidróxido sódico (70 mg, 1,74 mmol) en agua (0,15 ml) se añadió a una suspensión de N-(3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)fenil)acetamida (84 mg, 0,29 mmol) en metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C en un vial tapado a rosca durante 90 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano y agua, las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto del título (62 mg, 0,21 mmol), 74 % en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional. CLEM m/z (%) = 291,3 (M+H 98 %).

#### 60 Ejemplo 8.7: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-benzamida (Compuesto 48).

Se añadió cloruro de 4-fluorobenzilo (6,63 µl, 0,056 mmol) a una solución de 1-(4-amino-2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (0,25 ml de una

solución 0,2 M en diclorometano, 0,050 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,1 µl, 0,075 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y el recipiente de reacción se agitó en un agitador mecánico durante una noche. Se añadió TFA (0,25 ml), y el recipiente de reacción se agitó durante 30 min más. El disolvente se evaporó al vacío, y el producto en bruto se purificó por HPLC FI y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma de una sal de TFA (26 mg, 92 %). CLEM m/z (%) = 463,2 (M+H<sup>81</sup>Br, 43 %), 461,2 (M+H<sup>79</sup>Br, 43 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,76 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,27 - 7,36 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,86 (s, 3 H), 7,87 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,93 - 8,00 (m, 2 H), 10,30 (s, 1H).

**Ejemplo 8.8: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 40).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 8.7** para dar el producto en forma de una sal de TFA (21 mg, 73 %). CLEM m/z (%) = 463,2 (M+H<sup>81</sup>Br, 51 %), 461,2 (M+H<sup>79</sup>Br, 50 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,76 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 1 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 1 H), 7,72 - 7,77 (m, 1 H), 7,87 (s, 3 H), 7,88 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 10,35 (s, 1H).

**Ejemplo 8.9: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-benzamida (Compuesto 36).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 8.7** para dar el producto en forma de una sal de TFA (27 mg, 92 %). CLEM m/z (%) = 463,2 (M+H<sup>81</sup>Br, 45 %), 461,2 (M+H<sup>79</sup>Br, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,75 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,92 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 3 H), 7,83 (dd, J = 9,09, 2,78 Hz, 1 H), 7,84 (s, 3 H), 10,47 (s, 1H).

**Ejemplo 8.10: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fenil-acetamida (Compuesto 34).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 8.7** para dar el producto en forma de una sal de TFA (26 mg, 90 %). CLEM m/z (%) = 459,2 (M+H<sup>81</sup>Br, 57 %), 457,2 (M+H<sup>79</sup>Br, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,14 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 3,77 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,94 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 4 H), 7,51 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,75 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,90 (s, 3 H), 10,29 (s, 1H).

**Ejemplo 8.11: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 188).**

El producto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 8.7** para dar el producto del título en forma de una sal del TFA (27 mg, 94 %). CLEM m/z (%) = 445,2 (M+H<sup>81</sup>Br, 41 %), 443,2 (M+H<sup>79</sup>Br, 39 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,82 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,54 (t, J = 7,33 Hz, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,84 - 8,00 (m, 6 H), 10,36 (s, 1H).

**Ejemplo 8.12: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 135).**

Se añadió DMF (10 µl) a una mezcla de ácido 4-trifluorometilbenzoico (61 mg, 0,32 mmol) y cloruro de oxalilo (27 µl, 0,32 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. La solución del cloruro de ácido en bruto se añadió a una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (62 mg, 0,21 mmol) y DIEA (146 µl, 0,84 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 14 h, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido cítrico 0,5 M y bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en metanol (1 ml) y se añadió lentamente cloruro de acetilo (164 µl, 2,3 mmol). Se obtuvo una solución transparente. Se añadió polvo de cinc (150 mg, 2,3 mmol), y la mezcla se agitó a 55 °C. Después de 2 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con metanol. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con metanol. Los lavados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo se suspendió en HCl 1 M, la mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se hizo alcalina con hidróxido de amonio. La solución se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC FI. El trifluoroacetato se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad para proporcionar la base libre (53 mg, 0,12 mmol, 57 %). CLEM m/z (%) = 433,3 (M+H 60,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,95 (s, 6 H), 3,67 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 6,28 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 8,14 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 10,46 (s, 1H).

**Ejemplo 8.13: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida (Compuesto 111).**

Se añadió cloruro de 4-clorobenzoilo (28 µl, 0,22 mmol) a una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (58 mg, 0,20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (38 µl, 0,22 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido cítrico 0,5 M y bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml) y se añadió lentamente con agitación cloruro de acetilo (71 µl, 1,0 mmol). Se añadió en pequeñas porciones polvo de cinc (65 mg, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a 55 °C. Después de 2 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con metanol. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se lavó con metanol. Los lavados combinados se evaporaron a sequedad. El residuo se suspendió en HCl 1 M, la solución se enfrió en un baño de hielo, y se hizo alcalina con hidróxido de amonio. La solución se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por HPLC FI. La sal trifluoroacetato se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, y se evaporó a sequedad para proporcionar la base libre. La base libre se disolvió en una mezcla de metanol y cloruro de acetilo (35 µl, 0,5 mmol) y la solución se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de una sal clorhidrato (44 mg, 45 %). CLEM m/z (%) = 401,3 (M+H <sup>37</sup>Cl, 13,1 %), 399,2 (M+H <sup>35</sup>Cl, 31,8 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 (s, 6 H), 3,70 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 6,37 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 2 H), 7,73 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 2 H), 8,03 (s, 3 H), 10,39 (s, 1H).

**Ejemplo 8.14: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida (Compuesto 265).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el **Ejemplo 8.13** para dar el producto (46 mg, 45 %). CLEM m/z (%) = 415,5 (M+H <sup>37</sup>Cl, 12,3 %), 413,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 39,4 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (s, 6 H), 3,64 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 6,32 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,30 - 7,43 (m, 4 H), 7,48 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 8,03 (s, 3 H), 10,34 (s, 1H).

**Ejemplo 8.15: Preparación de N-(4-(2-nitro-2-metilpropoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida**

Se añadió carbonato de cesio (815 mg, 2,50 mmol) a una solución de N-(3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)benzamida (396 mg, 1,00 mmol) y metanosulfonato de 2-metil-2-nitropropilo (276 mg, 1,40 mmol) en DMA (2,0 ml) y la mezcla se agitó a 160 °C. Después de 1 h, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua, y la suspensión resultante se extrajo con diclorometano (20 ml). La extracto se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (1:2 de acetato de etilo - hexanos) para proporcionar el producto (338 mg, 68 %) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM m/z (%) = 499,5 (M+H <sup>37</sup>Cl, 31,5 %), 497,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 100,0 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,51 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 4,01 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 4,49 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,65 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 3 H), 8,07 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1H).

**Ejemplo 8.16: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 228).**

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (97 µl, 1,4 mmol) a una solución de N-(4-(2-nitro-2-metilpropoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (68 mg, 0,136 mmol) en MeOH (2,0 ml). Se añadió polvo de cinc (89 mg, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó a 23 °C. Después de 1 h, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en hidróxido de amonio (35 %), se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se disolvió en metanol, se añadió una solución de cloruro de acetilo (15 µl) en metanol, y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 1:1 de agua - acetonitrilo y se liofilizó para proporcionar el producto (57 mg, 83 %) en forma del clorhidrato. CLEM m/z (%) = 469,4 (M+H <sup>37</sup>Cl, 58,9 %), 467,4 (M+H <sup>35</sup>Cl, 83,7 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 (s, 3 H), 1,20 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,87 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 4,02 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,92 - 8,08 (m, 5 H), 8,27 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,58 (s, 1H).

**Ejemplo 8.17: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-benzamida (Compuesto 208).**

Se añadió cloruro de 3-bromobenzoilo (40,0 mg, 182 µmol) a una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (44,1 mg, 152 µmol) y trietilamina (25,4 µl, 182 µmol) en diclorometano (500 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido cítrico 1 M, bicarbonato sódico saturado, y agua. La extracto se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en alcohol metílico (800 µl), se añadió ácido acético

(200 µl, 3464 µmol), seguido de polvo de cinc (99,3 mg, 1519 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se hizo fuertemente básica con hidróxido de amonio conc., y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por CLEM preparativa y se liofilizó para proporcionar en producto en forma de una sal de TFA (66 mg, 97 %). CLEM m/z (%) = 445,6 (M+H<sup>Br</sup> 81, 53,1 %), 443,4 (M+H<sup>79</sup>81, 70,0 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 (s, 6 H), 3,71 (s, 3 H), 3,91 (s, 2 H), 6,37 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 7,71 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,90 - 7,99 (m, 4 H), 8,14 (t, J = 1,77 Hz, 1 H), 10,40 (s, 1H).

**Ejemplo 8.18: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-benzamida (Compuesto 320).**

Se añadió cloruro de 3-trifluorometoxibenzoílo (40,9 mg, 182 µmol) a una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (44,1 mg, 152 µmol) y trietilamina (25,4 µl, 182 µmol) en diclorometano (500 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido cítrico 1 M, bicarbonato sódico saturado, y agua. La extracto se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en alcohol metílico (800 µl), se añadió ácido acético (200 µl, 3464 µmol), seguido de polvo de cinc (99,3 mg, 1519 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se hizo fuertemente básica con hidróxido de amonio conc., y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por CLEM preparativa para proporcionar el producto en forma de una sal de TFA (59 mg, 87 %). CLEM m/z (%) = 449,3 (M+H 38,4 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,19 (s, 6 H), 3,71 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 6,37 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,95 (s, 3 H), 8,01 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 10,45 (s, 1H).

**Ejemplo 8.19: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 308).**

Se añadió cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo (38,0 mg, 182 µmol) a una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (44,1 mg, 152 µmol) y trietilamina (25,4 µl, 182 µmol) en diclorometano (500 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido cítrico 1 M, bicarbonato sódico saturado, y agua. La extracto se secó con sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en alcohol metílico (800 µl), se añadió ácido acético (200 µl, 3464 µmol), seguido de polvo de cinc (99,3 mg, 1519 µmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se hizo fuertemente básica con hidróxido de amonio conc., y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por CLEM preparativa para proporcionar el producto en forma de una sal de TFA (51 mg, 77 %). CLEM m/z (%) = 433,3 (M+H 62,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,20 (s, 6 H), 3,71 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 6,37 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,92 (s, 3 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,29 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

**Ejemplo 8.20: Preparación de 4-Acetilamino-N-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 287).**

Se añadió cloruro de 4-acetamidobenzoílo (11 mg, 0,06 mmol) a una solución de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (18 mg, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10 µl, 0,06 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml). Se añadió ácido acético (0,1 ml), seguido de polvo de cinc (33 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la suspensión se hizo básica con hidróxido de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se evaporaron a sequedad, se purificaron por CLEM preparativa y se liofilizaron para dar el producto (5,6 mg, 22 %) en forma de una sal de TFA. CLEM m/z (%) = 502,3 (M+H<sup>81</sup>Br, 42,9 %), 500,4 (M+H<sup>79</sup>Br, 52,1 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 2,08 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,82 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,98 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,85 - 7,91 (m, 3 H), 7,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,95 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 10,23 (s, 1H).

**Ejemplo 8.21: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-benzamida (Compuesto 281).**

Se añadió cloruro de 3-bromobenzoílo (12 mg, 0,06 mmol) a una solución de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (18 mg, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10 µl, 0,06 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml). Se añadió ácido acético (0,1 ml), seguido de polvo de cinc (33 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la suspensión se hizo básica con hidróxido de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se evaporaron a sequedad, se purificaron por CLEM

preparativa y se liofilizaron para dar el producto (24 mg, 91 %) en forma de una sal de TFA. CLEM m/z (%) = 525,5 (M+H <sup>81</sup>Br<sub>2</sub>, 34,2 %), 523,3 (M+H <sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br, 100,0 %), 521,4 (M+H <sup>79</sup>Br<sub>2</sub>, 12,6 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,83 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 3 H), 7,92 - 7,98 (m, 2 H), 8,14 (t, J = 1,77 Hz, 1 H), 10,44 (s, 1H).

**Ejemplo 8.22: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-benzamida (Compuesto 275).**

Se añadió cloruro de 3-trifluorometoxibenzoílo (12 mg, 0,06 mmol) a una solución de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (18 mg, 0,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10 µl, 0,06 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (0,5 ml). Se añadió ácido acético (0,1 ml), seguido de polvo de cinc (33 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la suspensión se hizo básica con hidróxido de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se evaporaron a sequedad, se purificaron por CLEM preparativa y se liofilizaron para dar el producto (21 mg, 81 %) en forma de una sal de TFA. CLEM m/z (%) = 529,3 (M+H <sup>81</sup>Br, 76,1 %), 527,5 (M+H <sup>79</sup>Br, 64,8 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 4,00 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H), 7,85 - 7,93 (m, 4 H), 7,95 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1H).

**Ejemplo 8.23: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 89).**

Una solución de cloruro de 3-trifluorometilbenzoílo (17 µl, 0,11 mmol), N,N-diisopropiletilamina (21 µl, 0,12 mmol) y 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (37 mg, 0,10 mmol) en 0,5 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la solución se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y bicarbonato sódico saturado, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en metanol (0,4 ml), se añadió ácido acético (114 µl, 2,0 mmol), seguido de polvo de cinc (65 mg, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se hizo fuertemente básica con hidróxido de amonio conc., y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró, y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por CLEM preparativa y se liofilizó para proporcionar en producto (46 mg, 74 %) en forma de una sal de TFA. CLEM m/z (%) = 513,5 (M+H <sup>81</sup>Br, 71,7 %), 511,3 (M+H <sup>79</sup>Br, 82,9 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 4,00 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 3 H), 7,94 - 8,01 (m, 2 H), 8,26 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 10,57 (s, 1H).

**Ejemplo 8.24: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]- 4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 69).**

Se añadió HATU (53,2 mg, 0,140 mmol) a una solución de ácido 4-trifluorometil-benzoico (26,6 mg, 0,140 mmol) y trietilamina (0,0279 ml, 0,200 mmol) en diclorometano (0,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 min, se añadió una solución de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-nitropropoxi)anilina (36,9 mg, 0,100 mmol) en diclorometano (0,4 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con diclorometano, y se lavó con ácido cítrico 1 M, bicarbonato sódico saturado, y agua. El extracto se evaporó a sequedad, y el residuo se disolvió en metanol (1 ml). Se añadió ácido acético (1,00 ml, 17,5 mmol), seguido de polvo de cinc (65,4 mg, 1,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 h, la mezcla se hizo fuertemente básica con hidróxido de amonio conc., y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó por CLEM preparativa.

Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron al vacío a un tercio del volumen original. La solución se hizo alcalina con hidróxido sódico 5 M, y la base libre se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron con sulfato sódico, se filtraron, y se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en una solución de cloruro de acetilo (14,8 µl, 207 µmol) en metanol (1 ml), la solución se evaporó a sequedad, y el producto se secó al vacío sobre KOH. El residuo se disolvió en acetonitrilo al 50 % y se liofilizó para dar la sal clorhidrato (27 mg, 49 %). CLEM m/z (%) = 513,4 (M+H <sup>81</sup>Br, 55,6 %), 511,4 (M+H <sup>79</sup>Br, 66,2 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,17 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,84 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 4,01 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 9,35 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,90 - 8,02 (m, 6 H), 8,15 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 10,58 (s, 1H).

**Ejemplo 8.25: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]4-metoxi-benzamida (Compuesto 54).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 8.7** para dar el producto en forma de una sal de TFA (25 mg, 82 %). CLEM m/z (%) = 475,3 (M+H <sup>81</sup>Br, 64 %), 473,4 (M+H <sup>79</sup>Br, 71 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,75 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,92 (d, J = 9,60 Hz,

1 H), 7,00 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,84 - 7,93 (m, 6 H), 10,13 (s, 1H).

**Ejemplo 8.26: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 335).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 8.7** para dar el producto en forma de una sal de TFA (27 mg, 88 %). CLEM m/z (%) = 475,4 (M+H<sup>81</sup>Br, 67 %), 473,5 (M+H<sup>79</sup>Br, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,10 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,72 - 3,80 (m, 4 H), 3,92 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J = 8,34, 2,53 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 2 H), 7,43 - 7,50 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,86 (s, 3 H), 7,88 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 10,25 (s, 1H).

**Ejemplo 8.27: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metoxi-benzamida (Compuesto 323).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 8.7** para dar el producto en forma de una sal de TFA (25 mg, 82 %). CLEM m/z (%) = 475,4 (M+H<sup>81</sup>Br, 49 %), 473,5 (M+H<sup>79</sup>Br, 78 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,09 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 3,74 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,91 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,00 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H), 7,56 (dd, J = 7,58, 1,77 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,88 (s, 3 H), 7,85 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 10,14 (s, 1H).

**Ejemplo 8.28: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida (Compuesto 177).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 8.7** para dar el producto en forma de una sal de TFA (24 mg, 82 %). CLEM m/z (%) = 481,4 (M+H<sup>81</sup>Br<sup>37</sup>Cl, 25 %), 479,1 (M+H<sup>81</sup>Br<sup>37</sup>Cl y <sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl, 100 %), 473,5 (M+H<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,83 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,92 (s, 3 H), 7,95 (dd, J = 9,09, 2,78 Hz, 1 H), 7,97 - 8,00 (m, J = 8,59 Hz, 2 H), 10,42 (s, 1H).

**Ejemplo 8.29: Preparación de N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-benzamida (Compuesto 159).**

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en **Ejemplo 8.7** para dar el producto en forma de una sal de TFA (20 mg, 80 %). CLEM m/z (%) = 481,1 (M+H<sup>81</sup>Br<sup>37</sup>Cl, 22 %), 479,1 (M+H<sup>81</sup>Br<sup>37</sup>Cl y <sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl, 100 %), 473,5 (M+H<sup>79</sup>Br<sup>35</sup>Cl, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,16 (s, 3 H), 1,18 (s, 3 H), 3,67 (s, 3H); 3,83 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 4,00 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,58 (t, J = 7,96 Hz, 1 H), 7,66 - 7,69 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,89 - 7,93 (m, 1 H), 7,95 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1H), 7,98 (s, 3 H), 8,01 (t, J = 1,89 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1H).

**EJEMPLO 9.**

**Expresión del receptor**

**A. pCMV**

Aunque hay disponible una diversidad de vectores de expresión para los expertos en la materia, se prefiere que el vector utilizado sea pCMV. Este vector se depositó en la American Type Culture Collection (ATCC) el 13 de octubre de 1998 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209, EE. UU.) en virtud de las disposiciones del Tratado de Budapest para el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos con el Fin del Procedimiento de Patente. El ADN se ensayó por la ATCC y se determinó que era viable. La ATCC ha asignado el siguiente número de depósito a pCMV: ATCC N° 203351.

**B. Procedimiento de transfección**

Para el ensayo de acumulación IP (Ejemplo 10), se transfectaron células HEK293 mientras que para el ensayo de unión DOI (Ejemplo 11) se transfectaron células COS7. Pueden usarse varios protocolos bien conocidos en la materia para transfectar células. El siguiente protocolo es representativo de los procedimientos de transfección usados en el presente documento para células COS7 o 293.

En el día uno, se sembraron células COS7 en placas de 24 pocillos, generalmente 1x10<sup>5</sup> células/pocillo o 2x10<sup>5</sup> células/pocillo, respectivamente. En el día 2, las células se transfectaron mezclando en primer lugar 0,25 µg de ADNc en 50 µl de DMEM sin suero/pocillo y después 2 µl de lipofectamina en 50 µl de DMEM sin suero/pocillo. Las soluciones ("medio de transfección") se mezclaron suavemente y se incubaron durante 15-30 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavaron con 0.5 ml de PBS y después se mezclaron 400 µl de medio sin suero con el medio de transfección y se añadió a las células. Las células se incubaron a continuación durante 3-4 horas a 37 °C/CO<sub>2</sub> al

5 %. Después se retiró el medio de transfección y se sustituyó por 1 ml/pocillo de medio de crecimiento regular.

Para las células 293, en el día uno, se sembraron  $13 \times 10^6$  células 293 por placa de 150 mm. En el día dos, se añadieron 2 ml de suero Optimeml (Invitrogen Corporation) por placa seguido de la adición de 60  $\mu$ l de lipofectamina y 16  $\mu$ g de ADNc. Nótese que la lipofectamina tiene que añadirse al Optimeml y mezclarse bien antes de la adición del ADNc. A medida que se formaban los complejos entre la lipofectamina y el ADNc, el medio se aspiró cuidadosamente y se enjuagaron cuidadosamente las células con 5 ml de medio Optimeml seguido de una aspiración cuidadosa. Después se añadieron 12 ml de Optimeml a cada placa y se añadieron 2 ml de solución de transfección seguida de una incubación de 5 horas a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub> al 5 %. Después se aspiraron cuidadosamente las placas y se añadieron 25 ml de medio completo a cada placa y después se incubaron las células hasta su uso.

## EJEMPLO 10

### Ensayos de acumulación de fosfato de inositol (IP)

#### A. Receptor de 5-HT<sub>2A</sub>

Se han ensayado los compuestos de la invención para determinar su capacidad de activar un clon del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> utilizando un ensayo de acumulación IP. De forma breve, se transfectaron transitoriamente células HEK293 con un vector de expresión pCMV que contenía un receptor de 5-HT<sub>2A</sub> humano (para la secuencia del receptor, véase la Patente de los EE.UU. N° 6.541.209, SEC ID N°: 24) como se describe en el Ejemplo 9. Se realizó un ensayo de acumulación de IP tal como se describe a continuación.

#### Receptor de 5-HT<sub>2A</sub> constitutivamente activo

Se han ensayado los compuestos de la invención para determinar su capacidad de inhibir un clon del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> constitutivamente activo utilizando un ensayo de acumulación de IP. En resumen, se transfectaron transitoriamente células 293 con un vector de expresión pCMV que contiene un receptor de 5-HT<sub>2A</sub> humano constitutivamente activo (para la secuencia del receptor véase la patente de los EE.UU. N° 6.541.209, SEC ID N°: 30) como se describe en el Ejemplo 9. El receptor de 5-HT<sub>2A</sub> humano constitutivamente activo contenía el receptor de 5-HT<sub>2A</sub> humano constitutivamente activo descrito en la parte A excepto que el bucle intracelular 3 (IC3) y la cola citoplásmica se sustituyen por el ADNc de INI 5-HT2C humano correspondiente. Se realizó un ensayo de acumulación de IP tal como se describe a continuación.

#### C. Protocolo del ensayo de acumulación de IP

El día después de las transfecciones, se retiró el medio y se lavaron las células con 5 ml de PBS seguido por una aspiración cuidadosa. A continuación se tripsinizaron las células con 2 ml de tripsina al 0,05 % durante 20-30 segundos seguido por la adición de 10 ml de medio calentado, triturado suavemente para disociar las células, y se añadieron suavemente 13 ml más de medio caliente. A continuación se contaron las células y se añadieron 55.000 células a placas de 96 pocillos tratadas con poli-D-lisina estériles. Se dejaron unir las células durante seis horas de incubación a 37 °C en una incubadora con CO<sub>2</sub> al 5 %. A continuación se aspiró cuidadosamente el medio y se añadieron 100  $\mu$ l de medio exento de inositol caliente más 0,5  $\mu$ Ci <sup>3</sup>H-inositol a cada pocillo y se incubaron las placas durante 18-20 horas a 37 °C en una incubadora con CO<sub>2</sub> al 5 %.

Al día siguiente, se aspiró cuidadosamente el medio y a continuación se añadieron 0,1 ml de medio de ensayo que contenían medio exento de inositol/exento de suero, 10  $\mu$ M de pargilina, 10 mM de cloruro de litio, y el compuesto de ensayo a las concentraciones indicadas. A continuación se incubaron las placas durante tres horas a 37 °C y a continuación se aspiraron los pocillos cuidadosamente. A continuación se añadieron 200  $\mu$ l de ácido fórmico 0,1 M frío en hielo a cada pocillo. A continuación se congelaron las placas en este punto a -80 °C hasta que se procesaron adicionalmente. A continuación las placas congeladas se descongelaron durante una hora, y el contenido de los pocillos (aproximadamente 220  $\mu$ l) se colocaron en 400  $\mu$ l de resina de intercambio iónico lavada (AG 1-X8) contenida en una placa de Filtración Multi Screen y se incubaron durante 10 min seguido por filtración en condiciones de presión a vacío. A continuación se lavó la resina con 9 x 200  $\mu$ l de agua y a continuación los fosfatos de inositol valorados (IP, IP2, e IP3) se eluyeron en una placa de recogida mediante la adición de 200  $\mu$ l de formiato de amonio 1 M y una incubación adicional de 10 minutos. A continuación se transfirió el eluyente a viales de centelleo de 20 ml, se añadieron 8 ml de SuperMix o cóctel de centelleo Hi-Safe, y se contaron los viales durante 0,5-1 min en un contador de centelleo Wallac 1414.

## EJEMPLO 11

### Ensayos de unión

Se ensayaron los compuestos de la invención para determinar su capacidad de unirse a una preparación de membrana de un clon del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> utilizando un ensayo de unión a radioligando. En resumen, Se transfectaron transitoriamente células COS con un vector de expresión pCMV que contenía el receptor 5-HT<sub>2A</sub> humano

(para la secuencia del receptor véase la Patente de los EE.UU. N° 6.541.209, SEC ID N°: 24) como se describe en el Ejemplo 9.

A. Preparación de preparaciones de membrana bruta para los ensayos de unión a radioligando

5 Se cultivaron células COS7 transfectadas con receptores de 5-HT<sub>2A</sub> recombinantes humanos durante 48 h después de la transfección, se recogieron, se lavaron con solución salina tamponada con fosfato fría en hielo, pH 7,4 (PBS), y a continuación se centrifugaron a 48.000Xg durante 20 min a 4 °C: A continuación se volvió a suspender el aglomerado celular en un tampón de lavado que contenía HEPES 20 mm HEPES pH 7,4 y EDTA 0,1 mm, se homogeneizó en hielo  
10 usando un politrón Brinkman, y se volvió a centrifugar a 48.000 x g durante 20 min a 4 °C. A continuación se volvió a suspender el aglomerado resultante en HEPES 20 mm, pH 7,4, se homogeneizó en hielo, y se centrifugó (48.000Xg durante 20 min a 4 °C). Los aglomerados de membranas brutas se almacenaron a -80 °C hasta que se usaron para los ensayos de unión al radioligando.

15 B. Ensayo de unión al radioligando [<sup>125</sup>I]DOI

Se realizaron los ensayos de unión a radioligando para un receptor 5-HT<sub>2A</sub> humano utilizando el agonista de 5-HT<sub>2</sub> [<sup>125</sup>I]DOI como radioligando. Para definir la unión no específica, se usaron 10 µM de DOI para todos los ensayos. Para los estudios de unión competitiva, se usaron 0,5 Nm de [<sup>125</sup>I]DOI y se evaluaron los compuestos en un intervalo de  
20 0,01 Nm a 10 µM. Se realizaron los ensayos en un volumen total de 200 µl en placas de 96 pocillos con filtro GF/C de Perkin Elmer GF/C en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mm, pH 7,4, EDTA 0,5 mm, mgCl<sub>2</sub> 5 mm, y 10 µM de pargilina). Se realizaron las incubaciones del ensayo durante 60 min a temperatura ambiente y se terminaron mediante filtración rápida a presión de vacío de la mezcla de reacción en filtros de fibra de vidrio GF/C de Whatman prehumedecidos en PEI al 0,5 % usando un cosechador celular Brandell. A continuación se lavaron los filtros varias veces con tampón de  
25 lavado frío en hielo (Tris-HCl 50 mm, pH 7,4). A continuación se secaron las placas a temperatura ambiente y se contaron en un contador por centelleo microBeta de Wallac. Se muestran determinados compuestos de la presente invención y sus correspondientes valores de actividad en la siguiente tabla.

Compuesto N°	Cl <sub>50</sub> Ensayo de unión a DOI (nM)
32	0,025
303	0,26
197	1,0
77	1,2
106	91,0

30 Determinados compuestos diferentes de la invención tenían valores de actividad que oscilaban entre aproximadamente 10 µM a aproximadamente 0,03 Nm en este ensayo.

**EJEMPLO 12**

35 **Ensayos de agregación plaquetaria humana in vitro**

Se ensayaron los compuestos de la invención para determinar su capacidad de agregar plaquetas humanas. Se realizaron los ensayos de agregación usando un agregómetro Chrono-Log Optical modelo 410. Se recogió sangre humana (-100 ml) procedente de donantes humanos en Vacutainers de vidrio que contenían citrato de sodio al 3,8 % (tapones azul claro) a temperatura ambiente. Se aisló plasma rico en plaquetas (PRP) mediante centrifugación a 100 g durante 15 min a temperatura ambiente. Tras la eliminación de la capa acuosa de PRP, se preparó plasma pobre en plaquetas (PPP) mediante centrifugación a alta velocidad a 2400 g durante 20 min. Se contaron las plaquetas y se ajustó su concentración a 250.000 células/µl mediante dilución con PPP. Se realizaron ensayos de agregación de acuerdo con las especificaciones del fabricante. En resumen, se agitó una suspensión de 450 µl de PRP en una cubeta de vidrio (1200 rpm) y, se estableció después el valor inicial, se añadió 1 µM de ADP seguido tanto por solución salina como por 1 µM de 5HT y el compuesto de interés (a las concentraciones deseadas) y se registró la respuesta de agregación. La concentración de ADP usada produce aproximadamente 10-20 % de agregación máxima. La concentración de 5-HT correspondió a la concentración que produjo la potenciación máxima. Se calculó el porcentaje de inhibición de la agregación a partir de la disminución máxima en la densidad óptica de los controles y de las muestras que contenían inhibidores. Solo se evaluó el efecto sinérgico. Determinados compuestos de la invención tenían valores de actividad que oscilaban desde aproximadamente 10 µM a aproximadamente 2,0 Nm en este ensayo.

**EJEMPLO 13**

55 **Eficacia de los compuestos de la invención en la atenuación de la hipolocomoción inducida por DOI en ratas.**

En este ejemplo, se ensayaron los compuestos de la invención para la actividad del agonista inverso determinando si estos compuestos podrían atenuar la hipolocomoción inducida por DOI en ratas en un ambiente nuevo. DOI es un

potente agonista del receptor 5-HT<sub>2A/2C</sub> que cruza la barrera hematoencefálica. El protocolo normalizado usado se describe brevemente a continuación.

Animales:

5 Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley que pesaban entre 200-300 g para todos los ensayos. Las ratas se alojaron de tres a cuatro por jaula. Estas ratas no se han sometido nunca al procedimiento experimental y al tratamiento con fármacos. Se manipularon las ratas de uno a tres días antes del ensayo para aclimatarlas a la manipulación experimental. Las ratas se sometieron a ayuno antes del ensayo.

10 Compuestos:

15 (R)-DOI HCl (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>2</sub>HCl) se puede obtener de Sigma-Aldrich, y se disolvieron en solución salina al 0,9 %. Los compuestos de la invención se disolvieron en PEG400 al 100 %. Se inyectó DOI por vía subcutánea en un volumen de 1 ml/kg, mientras que los compuestos de la invención se administraron por vía oral en un volumen de 2 ml/kg.

Procedimiento:

20 Se usó el "Motor Monitor" (Hamilton-Kinder, Poway, CA) para todas las medidas de la actividad. Este aparato registró lecturas utilizando fofohaces infrarrojos.

Se realizó el ensayo de actividad locomotora durante el ciclo de luz (0630-1830) entre las 9:00 a.m. y las 4:00 p.m. Se dejó a los animales 30 min de aclimatación en la habitación del ensayo antes de que comenzara el ensayo.

25 En la determinación de los compuestos de la invención sobre la hipoactividad inducida por DOI, se inyectó en primer lugar a los animales vehículo o el compuesto de la invención (50 µmol/kg) en sus jaulas. Sesenta minutos después, se inyectó solución salina o DOI (0,3 mg/kg de sal). 10 min después de la administración de DOI, los animales se colocaron en el aparato de actividad y se midieron las lecturas de actividad durante 10 minutos.

30 Estadística y resultados:

Se analizaron los resultados mediante el ensayo de la t (Lecturas totales en 10 minutos). P<0,05 se consideró significativa.

### 35 EJEMPLO 14

#### Unión *in vitro* al receptor de 5-HT<sub>2A</sub>

Animales:

40 Se sacrificaron los animales (ratas Sprague-Dawley) y se diseccionaron rápidamente los cerebros y se congelaron en isopentano mantenido a -42 °C. Se prepararon secciones horizontales en un criostato y se mantuvieron a -20 °C.

Protocolo de desplazamiento de LSD:

45 La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) es un potente receptor de 5-HT<sub>2A</sub> y un ligando del receptor de la dopamina D<sub>2</sub>. Una indicación de la selectividad de los compuestos para cualquiera o ambos de estos receptores implica el desplazamiento del LSD unido radiomarcado procedente de secciones de cerebro pretratadas. Para estos estudios, se puede utilizar <sup>125</sup>I-LSD radiomarcado (NEN Life Sciences, Boston, Mass., número de catálogo NEX-199); espiperona (RBI, Natick, Masa. Número de catálogo s-128) se pueden utilizar también un antagonista del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> y un antagonista del receptor de la dopamina D<sub>2</sub>. El tampón consiste en TRIS-HCl 50 nanomolar, pH 7,4.

50 Se incubaron secciones de cerebro en (a) tampón más LSD 1 nanomolar marcado con <sup>125</sup>I; (b) tampón más LSD 1 nanomolar marcado con <sup>125</sup>I y espiperona 1 micromolar; o tampón más LSD 1 nanomolar marcado con <sup>125</sup>I y un compuesto de interés 1 micromolar durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se lavaron las secciones 2 x 10 min a 4 °C en tampón, seguido por 20 segundos en H<sub>2</sub>O destilada. A continuación se secaron al aire portas.

60 Después del secado, se expusieron secciones a película de rayos x (Kodak Hyperfilm) y se expusieron durante 4 días.

### EJEMPLO 15

#### Estudios de ocupación del receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> en monos

65 En este ejemplo, se puede medir la ocupación del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> de un compuesto de la invención. El estudio se puede realizar en macacos utilizando PET y <sup>18</sup>F-altanserina.

Radioligando:

El radioligando de PET utilizado para los estudios de ocupación es la  $^{18}\text{F}$ -altanserina. Se consiguió la radiosíntesis de  $^{18}\text{F}$ -altanserina en actividades muy específicas y es adecuado para el radiomarcado de los receptores de 5-HT<sub>2A</sub> *in vivo* (véase Staley et al., Nucl. Med. Biol., 28:271-279 (2001) y las referencias citadas en dicho documento). Los problemas de control de calidad (pureza química y radioquímica, actividad específica, estabilidad, etc.) y la unión adecuada del radioligando se comprobaron en cortes de cerebro de rata antes de su uso en los experimentos con PET.

Dosis y formulaciones de fármaco:

En resumen, la sustancia radiofarmacológica se disolvió en suero salino estéril al 0,9 %, pH aprox. 6-7. Los compuestos de la invención se disolvieron en PEG 400 60 %- suero salino estéril 40 % el mismo día del experimento con PET.

Se han notificado estudios de ocupación de la Serotonina 5-HT<sub>2A</sub> en seres humanos para M100.907 (Grunder et al., Neuropsychopharmacology, 17:175-185 (1997), y Talvik-Lofti y col., Psychopharmacology, 148:400-403 (2000)). Se han notificado ocupaciones elevadas para los receptores de 5-HT<sub>2A</sub> a diversas dosis orales (las dosis estudiadas variaron de 6 a 20 mg). Por ejemplo, se notificó una ocupación >90 % para una dosis de 20 mg (Talvik-Lofti y col., *citado anteriormente*), que se traduce en aprox. 0,28 mg/kg. Se puede anticipar, por tanto, que una dosis i.v. de 0,1 a 0,2 mg/kg de M 100.907 probablemente proporcione una elevada ocupación del receptor. En estos estudios se puede utilizar una dosis de compuesto de 0,5 mg/kg.

Experimentos con PET:

El mono se anestesió con ketamina (10 mg/kg) y se mantuvo usando de 0,7 a 1,25 % de isoflurano. Normalmente, el mono tiene dos vías i.v., una en cada brazo. Una vía i.v. se utiliza para administrar el radioligando, mientras que la otra se utiliza para extraer muestras de sangre para obtener datos farmacocinéticos tanto del radioligando como de los fármacos del estudio. En general, se tomaron muestras de sangre rápidas a medida que el radioligando se administra que después disminuyen hacia el final del barrido. Se tomó aproximadamente un volumen de 1 ml de sangre por punto temporal, que se centrifugó, y una parte del plasma se sometió a recuento para determinar la radioactividad de la sangre.

Se llevó a cabo un estudio de control inicial para medir las densidades iniciales del receptor. Los barridos de PET del mono estaban distanciados por un mínimo de dos semanas. El compuesto de la invención no marcado se administró por vía intravenosa, se disolvió en PEG 400 80 %: suero salino estéril 40 %.

Análisis de datos de PET:

Los datos de PET se analizaron tomando el cerebelo como la región de referencia y utilizando el método del volumen de distribución (DVR, distribution volume region). Se ha aplicado este método para el análisis de datos de la  $^{18}\text{F}$ -altanserina PET en estudios con primates no humanos y en estudios con seres humanos (Smith et al., Synapse, 30:380-392 (1998).

**EJEMPLO 16****Efecto de los compuestos de la invención y de zolpidem sobre la potencia delta en ratas**

En este ejemplo, el efecto de los compuestos de la invención sobre el sueño y la vigilia se pueden comparar con los del fármaco de referencia zolpidem. Los fármacos se administraron durante la mitad del periodo de luz (periodo de inactividad).

En resumen, Los compuestos de la invención se ensayaron para determinar sus efectos sobre los parámetros del sueño y se compararon con zolpidem (5,0 mg/kg, Sigma, St. Louis, MO) y vehículo control (Tween 80 al 80 %, Sigma, St. Louis, MO). Se utilizó un diseño de medida repetida donde cada rata va a recibir siete dosis repetidas mediante sonda gástrica. Las dosis primera y séptima son vehículo y de la segunda a la sexta son los compuestos de ensayo, y zolpidem administrados en orden alterno. Todas las dosis se administraron mientras las ratas estaban conectadas al equipo de registro, se empleó CO<sub>2</sub> al 60 % O<sub>2</sub> al 40 % en forma gaseosa para una sedación ligera durante el proceso de colocación de la sonda oral. Las ratas se recuperaron completamente a los 60 segundos después del procedimiento. Transcurrieron un mínimo de tres días entre las dosificaciones. Para ensayar el efecto de los compuestos sobre la consolidación del sueño, la dosificación se realiza a la mitad del periodo de inactividad habitual de la rata (6 horas después del encendido de la luz). La dosificación se realiza de forma típica entre 13:15 y 13:45 utilizando una notación de 24 horas. Todas las disoluciones para dosificación se preparan recientes el día de la dosificación. Después de cada dosificación, los animales se registraron continuamente hasta que se apagaron las luces el siguiente día (~30 h).

Registros y procedimientos quirúrgicos en animales:

Los animales se alojaron en una cámara de registro controlada con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 (las luces se encendían a la 7:00 AM) y tuvieron acceso libre al alimento y al agua. La temperatura ambiente ( $24 \pm 2$  °C), la humedad ( $50 \pm 20$  % de humedad relativa) y las condiciones de iluminación se vigilaron de manera continua mediante un ordenador. Los fármacos se administraron mediante sonda oral como se ha descrito anteriormente., con un mínimo de tres días entre las dosificaciones. Los animales se inspeccionaron a diario según las directrices de la NIH.

Ocho ratas Wistar macho ( $300 \pm 25$  g; Charles River, Wilmington, MA) se prepararon con implantes de registro crónicos para registro continuo del electroencefalograma (EEG) y del electromiograma (EMG). Con anestesia de isoflurano (1-4 %), se afeitó el pelo de la parte superior del cráneo y la piel se desinfectó con Betadine y alcohol. Se realizó una incisión en la línea dorsal media, se retrajo el músculo temporal, y el cráneo se cauterizó y se limpió completamente con una disolución de peróxido de hidrógeno al 2 %. Se implantaron tornillos de acero inoxidable ( $n^{\circ}$  000) en el cráneo y sirvieron como electrodos epidurales. Los electrodos EEG se colocaron bilateralmente a +2,0 mm AP desde la bregma y a 2,0 mm ml y a -6,0 mm AP y 3,0 mm ml. Electrodo de alambre torcido de acero inoxidable multihebra se suturaron bilateralmente a los músculos del cuello para el registro del EMG. Los electrodos EMG y EEG se soldaron a un cabezal conector fijado al cráneo con pegamento acrílico dental. Las incisiones estaban próximas a la sutura (seda 4-0) y se administraron antibióticos de forma tópica. El dolor se alivió mediante un anestésico de larga duración (buprenorfina) administrado intramuscularmente una vez después de la cirugía. Después de la cirugía, cada animal se alojó en una jaula limpia y se observó hasta que se recuperó. Se dejó a los animales una semana como mínimo para recuperación postquirúrgica antes del estudio.

Para los registros del sueño, los animales se conectaron mediante un cable y un conmutador contrapesado a un sistema de recogida de datos Neurodata modelo 15 (Grass-Telefactor, West Warwick, RI). Se dejó que los animales tuvieran un periodo de aclimatación de al menos 48 horas antes de iniciar el experimento y se conectaron al equipo de registro de forma continua durante el periodo experimenta, salvo para sustituir los cables dañados. Las señales de EEG y EMG amplificadas se digitalizaron y guardaron en un ordenador con el programa informático SleepSign (Kissei Comtec, Irvine CA).

Análisis de los datos:

Los datos de EEG y EMG se puntuaron visualmente en tramos de 10 segundos para los periodos de vigilia (W), REMS, NREMS. Los datos puntuados se analizaron y se expresaron como tiempo pasado en cada estado en tramos de media hora. La longitud de la tanda de sueño y el número de tandas para cada estado se calcularon de forma horaria. Una "tanda" consiste en un mínimo de dos periodos consecutivos en un estado dado. También se analizó de forma horaria la potencia delta del EEG (0,5-3,5 Hz) dentro de los periodos NREM. Los espectros de EEG recogidos durante las fases NREM se obtuvieron fuera de línea con un algoritmo de transformada de Fourier sobre todos los periodos sin artefactos. La potencia delta se normalizó con respecto a la potencia delta media en los NREM entre 23:00 y 1:00, momento en que la potencia delta suele ser habitualmente más baja.

Los datos se analizaron usando medidas ANOVA repetidas. Los datos de la fase de luz y de la fase de oscuridad se analizaron por separado. Se analizaron para cada rata tanto el efecto del tratamiento como el momento del efecto del tratamiento. Como se realizaron dos comparaciones, se necesita un valor mínimo de  $P < 0,025$  para análisis post-hoc. Cuando el ANOVA determinó significancia estadística, se realizaron pruebas de la t para comparar todos los compuestos con el vehículo y los compuestos de ensayo con el zolpidem.

**EJEMPLO 17****Eficacia de los compuestos de la invención en la inhibición de la infección por el virus JC en células gliales humanas**

Se puede demostrar que un compuesto de la invención inhibe la infección por el virus JC en células gliales humanas mediante el uso del modelo *in vitro* de Elphick et al. [Science (2004) 306:1380-1383], que se describe brevemente aquí en sus aspectos esenciales.

Células y virus JC

La línea celular glial humana SVG (o un subclón deseable de la misma, tal como SVG-A) se utiliza para estos experimentos. SVG es una línea celular glial humana establecida por transformación de células gliales de feto humano con un mutante SV40 defectivo en el origen [Major y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82:1257-1261]. Las células SVG se cultivaron en medio mínimo esencial de Eagle (Mediatech Inc., Herndon, VA) suplementado con suero de feto de ternera al 10 % inactivado térmicamente, y se mantuvieron en un incubador humidificado a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %.

La cepa Mad-1/SVEA del virus JC [Vacante y col., Virology (1989) 170:353-361] se utilizó en estos experimentos. Aunque el intervalo de hospedaje del virus JC está limitado de forma típica a su crecimiento en células gliales de feto humano, el intervalo de hospedaje de Mad-1/SVEA se extiende a los tipos de células de mono y de riñón humano.

Mad-1/SVEA se propagó a células HEK. Los títulos del virus se midieron por hemoaglutinación de eritrocitos humanos de tipo O.

#### Ensayo de inhibición de la infección por el virus JC

5 Células SVG que crecieron en cubres se preincubaron a 37 °C durante 45 min con o sin el compuesto de la invención diluido en medio que contenía FCS al 2 %. A modo de ejemplo y no de limitación, el compuesto de la invención se utiliza a una concentración de aproximadamente 1 Nm a aproximadamente 100 nm, a una concentración de entre aproximadamente 10 Nm a aproximadamente 100 μM, a una concentración de aproximadamente 1 Nm a aproximadamente 10 μM, o a una concentración de aproximadamente 10 Nm a aproximadamente 10 μM.

15 A continuación, el virus JC (Mad-1/SVEA) se añadió a una MOI de 1,0 y las células se incubaron durante 1 h a 37 °C en la presencia continuada del compuesto de la invención. A continuación, las células se lavaron 3x en PBS y se alimentaron con medio de crecimiento que contenía el compuesto de la invención. 72 h después de la infección, las células que dieron positivo para el antígeno V se puntuaron mediante inmunofluorescencia indirecta (véase más adelante). Los controles incluían la adición del compuesto de la invención a las 24 y 48 h después de la infección. El porcentaje de células infectadas en los cultivos sin tratar se ajustó al 100 %.

#### Inmunofluorescencia indirecta

20 Para el análisis mediante inmunofluorescencia indirecta de la expresión del antígeno V, células SVG que habían crecido sobre cubreobjetos se fijaron con acetona enfriada en hielo. Para detectar la expresión del antígeno V, las células se incubaron a continuación durante 30 min a 37 °C con una dilución 1:10 de sobrenadante de hibridoma procedente de PAB597. El hibridoma PAB597 produce un anticuerpo monoclonal contra la proteína VP1 de la cápsida de SV40 que se ha demostrado que reacciona en cruzado con la VP1 del virus JC. A continuación, las células se lavaron y se incubaron con anticuerpo secundario de cabra dirigido contra ratón Alexa Fluor-488 durante 30 minutos más. Después de un lavado fina, las células se contratiñeron con azul de Evan al 0,05 %, se montaron sobre portas de vidrio usando glicerol al 90 % en PBS y se visualizaron en un microscopio de epifluorescencia Nikon E800. Se capturaron imágenes con una cámara digital Hamamatsu y se analizaron con el programa informático Improvision.

### **EJEMPLO 18**

#### **Ensayos de agregación in vitro en plaquetas de perro**

35 Se combinaron aproximadamente 50 ml de sangre procedente de tres machos de perro beagle. El protocolo para análisis de los efectos de los compuestos sobre la agregación de plaquetas es idéntico al utilizado para las plaquetas humanas (véase el Ejemplo 12, *más arriba*) excepto que se usaron 5 μM de ADP y 2 μM de 5-HT para estimular la amplificación de la agregación plaquetaria.

### **EJEMPLO 19**

#### **Agregación ex vivo de sangre completa de perro**

45 Una hora después de la dosificación por vía oral de un compuesto de ensayo, se extrajo sangre completa de machos de perro beagle en un Vacutainer de 5 ml con adición de heparina exógena (5 U/ml) al Vacutainer. Los estudios de agregación se evaluaron usando un agregómetro de sangre completa (Chronolog Corp.). En resumen, se añadió sangre completa (400 μl) a la solución salina (600 μl) con agitación constante y se activó con 2,55 μg de colágeno (Chronolog Corp.). La respuesta a la serotonina se obtuvo añadiendo 5-HT (Sigma) a una concentración final de 2,5 μM. Resultados: Los compuestos seleccionados se ensayaron para determinar la actividad de agregación antiplaquetaria tras un único bolo de dosificación oral. La dosis que consigue la inhibición máxima de la agregación plaquetaria amplificada por 5-HT se identificó y se utilizó como comparación.

### **EJEMPLO 20**

#### **Trombosis in vivo en ratas, sangrado, agregación, ensayo de PK**

#### **Formación de trombosis y tiempo de sangrado:**

60 Este modelo mide, de forma simultánea la formación de trombo, el tiempo de sangrado, la agregación plaquetarias y la exposición al fármaco en una única rata dosificada en vivo. Se administraron los compuestos de ensayo a ratas macho (que pesaban 250-350 g) mediante inyección por vía oral a concentraciones variables dependiendo de la potencia del compuesto desde 1 mg/kg-100 mg/kg. A continuación se anestesiaron los animales usando Nembutal aproximadamente 30 min después de la administración por vía oral. Una vez que el animal estuvo anestesiado completamente usando las técnicas quirúrgicas homologadas, se aisló la arteria femoral derecha del animal en 2 secciones diferentes de aproximadamente 4-6 mm de longitud, un área para la colocación de la sonda y una para la colocación del parche de cloruro férrico. A continuación se dejó estabilizar la arteria para permitir la recuperación de la

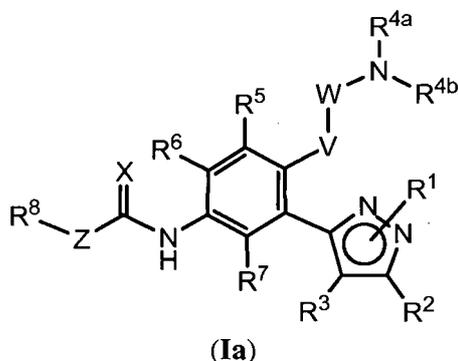
5 cirugía. Durante la estabilización el animal se intubó a continuación y se colocó en un ventilador (Harvard Apparatus, Inc.) a 75 golpes/min con un volumen de 2,5 cm cúbicos. Tras la intubación y después de la estabilización se colocó una microsonda arterial (Transonic Systems, Inc.) a continuación en la arteria femoral distal aislada. Una vez que la sonda se coloca en su lugar, el flujo se vigila usando un sistema de registro Powerlab (AD Instruments) para vigilar la velocidad del flujo pulsátil. Se colocó una pieza pequeña de papel de filtro humedecida en cloruro férrico al 30 % en el área de la arteria corriente arriba de la sonda durante 10 min. Después de 5 min de colocación del parche de cloruro férrico se extirparon los últimos 3 mm de la cola de la rata. A continuación se colocó la cola en un vial de vidrio cargado con solución salina 37 °C y se registró el tiempo que tardaba en detenerse el sangrado. Tras quitarse el parche de cloruro férrico, se registró el flujo hasta que se ocluyó la arteria y el tiempo de oclusión.

10 Agregación de sangre completa y PK:

15 Tras la medida del sangrado y el tiempo de oclusión, se obtuvieron 5 ml de sangre para el análisis de agregación ex vivo mediante punción cardiaca en heparina (5 U/ml). Se recogieron 500 µl más de sangre en un Vacutainer separado para el análisis de PK (concentración de fármaco en plasma). Se evaluaron los estudios de agregación ex vivo utilizando un agregómetro de sangre completa (Chronolog Corp.). En resumen, se añadió sangre completa (400 µl) a la solución salina (600 µl) con agitación constante y se activó con 2,55 µg de colágeno (Chronolog Corp.). La respuesta a la serotonina se obtuvo añadiendo 5-HT (Sigma) a una concentración final de 2,5 µM. Resultados: Se evaluaron los compuestos de ensayo o los compuestos de referencia con niveles aceptables de unión a los receptores de la serotonina 5-HT<sub>2A/2A</sub> de rata para los efectos de la formación del trombo, el sangrado y la actividad plaquetaria en un modelo único. Esto permite la demostración más precisa de separación de los efectos del compuesto de ensayo en la formación del trombo mediada por plaquetas debido a los efectos del sangrado.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre compuestos de Fórmula (Ia) y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo:



5 en la que:

X es O o S;

V es O o NH;

10 W es alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, oxo e imino, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con alquilsulfinilo C<sub>1-3</sub>;

Z es alquileo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, carboxi, ciano, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno y oxo; o Z está ausente;

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

20 R<sup>2</sup> se selecciona entre H, acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilureilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, tiol, nitro y sulfonamida;

25 R<sup>3</sup> se selecciona entre H, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, heteroarilo y fenilo; y en el que cada uno de los grupos alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, heteroarilo y fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo C<sub>1-5</sub>, aciloxi C<sub>1-5</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-8</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-4</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-4</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-4</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, alquilureilo C<sub>1-4</sub>, amino, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-6</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>,

30 haloalquilsulfinilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-4</sub>, haloalquiltio C<sub>1-4</sub>, hidroxilo, nitro y sulfonamida;

R<sup>4a</sup> es H;

35 R<sup>4b</sup> es H, acilo C<sub>1-12</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, o C(=O)O-arilo, en el que dicho acilo C<sub>1-12</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, y -C(=O)O-arilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, halógeno, nitro, y fenilo;

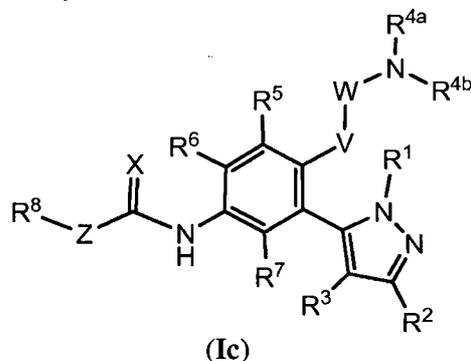
o R<sup>4b</sup> es -C(=O)OCR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>OC(=O)R<sup>c</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, o alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilureilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida,

40 carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, heterociclilo, hidroxilo, tiol, y nitro;

45 y R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo, o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquilureilo C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, dialquilsulfonamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxi y fenilo, en el que dicho alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, alquilimino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, heteroarilo, heterociclilo, fenilo, y fenoxi, y cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo C<sub>1-6</sub>, aciloxi C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>,

alquilsulfonamida C<sub>1-6</sub>, alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, alquileireño C<sub>1-6</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, dialquilcarboxamida C<sub>2-8</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfinilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, haloalquiltio C<sub>1-6</sub>, heterocicilo, hidroxilo, tiol y nitro.

- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre compuestos de Fórmula (Ic) y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo:



- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que X es O y V es O.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, oxo e imino, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>.
- 15 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z está ausente.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Z es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1-4</sub> y oxo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sup>2</sup> es H.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R<sup>3</sup> es H, Cl, o Br.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son ambos H.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>4a</sup> es H, y R<sup>4b</sup> es C<sub>1-12</sub> acilo.
- 35 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>4a</sup> es H, y R<sup>4b</sup> es carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>4a</sup> es H, y R<sup>4b</sup> es -C(=O)OCR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>OC(=O)R<sup>c</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H o CH<sub>3</sub>.
- 40 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup> son cada uno H.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, y heteroarilo, en los que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con heterocicilo.
- 45 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> se selecciona entre fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, y 4-metil-fenilo.
- 50

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> se selecciona entre 2-morfolin-4-il-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2-dimetilamino-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo, 4-metoxi-3-metil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-tiofen-2-il-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2,6-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, naftalen-2-ilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metil-fenilo, 5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, fenilo, 2,4,5-trifluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-acetilamino-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-acetil-fenilo, y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo.
20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> es heterociclilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, heteroarilo, y fenilo, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, y fenilo están cada uno opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente entre alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> se selecciona entre octahidro-quinolin-1-ilo, octahidro-isoquinolin-2-ilo, 4-piridin-2-il-piperazin-1-ilo, 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-ilo, 4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-ilo, 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo, 2-metoximetil-pirrolidin-1-ilo, 4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo, 2,5-dihidro-pirrol-1-ilo, 4-metil-piperazin-1-ilo, 5,6-dihidro-4H-pirimidin-1-ilo, y tetrahidro-furan-2-ilo.
23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-6</sub>, y halógeno.
24. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> se selecciona entre 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilo, 2,3-dihidro-indol-1-ilo, 1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, 5-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 6-cloro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 6-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-ilo, 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo, y 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-ilo.
25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, heterociclilo, fenilo, y fenoxi, y dicho fenilo está opcionalmente sustituido con halógeno.
26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> se selecciona entre 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, benzotriazol-5-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, 5-isopropil-isoxazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, 4-metiloxazol-5-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-4-ilo, 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-ciclopropil-4-fluoro-1H-pirazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirrol-2-ilo, 5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-ilo, 3-etoxi-tiofen-2-ilo, 5-butyl-4-fluoro-1H-pirazol-3-ilo, tiofen-2-ilo, 4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 3-piridinilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 3-metil-benzofuran-2-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo, 3-cloro-5-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 3-cloro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2,5-dicloro-tiofen-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, 3-cloro-tiofen-2-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, 4-bromo-tiofen-2-ilo, 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-ilo, 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilo, 1-*terc*-butil-5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-ilo, 2-fenoxi-piridin-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-ilo, quinolin-2-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo, 4,5-dimetilfuran-2-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2-bromo-4-metil-tiazol-5-ilo, 5-bromo-piridin-3-ilo, 3-fluoro-piridin-4-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, tiofen-3-ilo, 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 6-pirrolidin-1-il-piridin-3-ilo, 6-fenoxi-piridin-3-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 2,6-dimetoxi-piridin-3-ilo, 4-cloro-piridin-3-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 6-oxo-6H-piran-3-ilo, cinolin-4-ilo, 5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofen-2-ilo, 2-hidroxi-piridin-3-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-4-ilo, 4-metoxi-tiofen-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 5-bromo-furan-2-ilo, 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-ilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo,

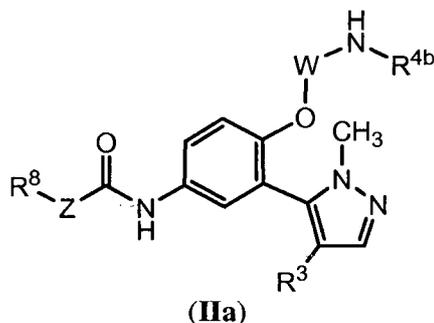
5-*(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furano-3-ilo*, 3,5-dicloro-piridin-4-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilo, 3,5-dimetil-isoxazol-4-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-isopropil-2H-pirazol-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 2-etoxi-piridin-3-ilo, benzo[*c*]isoxazol-3-ilo, 6-acetilamino-piridin-3-ilo, 2-metilsulfanil-piridin-3-ilo, 6-ciano-piridin-3-ilo, 5-fenil-isoxazol-3-ilo, 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 2,5-dimetil-furan-3-ilo, furan-2-ilo, 5-*terc*-butil-2-metil-furano-3-ilo, 3-fenil-isoxazol-5-ilo, isoxazol-5-ilo, 4-metil-[1.2.3]oxadiazol-5-ilo, y 2-metil-furano-3-ilo.

27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> es benzo[*d*]isoxazol-3-ilo, tiofen-3-ilo, 1H-indol-3-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, y 5-metil-tetrazol-1-ilo.

28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> es cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1-6</sub>, halógeno, y haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que R<sup>8</sup> es 3-metoxi-ciclohexilo, 4-metoxi-ciclohexilo, 2,2-difluoro-ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, 4-trifluorometil-ciclohexilo, ciclopropilo o 4,4-difluoro-ciclohexilo.

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre compuestos de Fórmula (IIa) y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo: en la que:

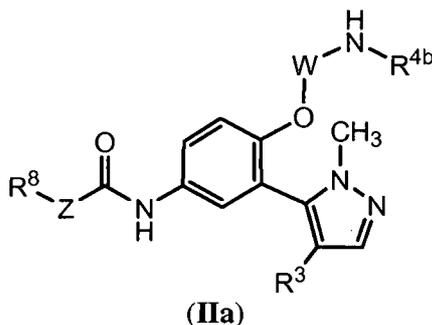


W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, oxo e imino, en el que dicho alquilo C<sub>1-3</sub> está opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo C<sub>1-3</sub>; Z está ausente; o Z es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, cada uno opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C<sub>1-4</sub> y oxo;

R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4b</sup> es H, acilo C<sub>1-12</sub>, o carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que dicho acilo C<sub>1-5</sub>, y el carbo-alcoxi C<sub>1-6</sub> están cada uno opcionalmente sustituido con halógeno; o R<sup>4b</sup> es -C(=O)OCR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>OC(=O)R<sup>c</sup>, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, o alquilo C<sub>1-6</sub>; y

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquilo, alquilcarboxamida C<sub>1-6</sub>, dialquilamino C<sub>2-8</sub>, alquiltio C<sub>1-6</sub>, ciano, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, halógeno, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, fenilo, y fenoxi, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y el fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado entre heterociclilo y halógeno.

31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre compuestos de Fórmula (IIa) y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo: en la que:



W es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH<sub>3</sub>, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclohexilmetilo, isopropilo, *t*-butilo, oxo e imino;

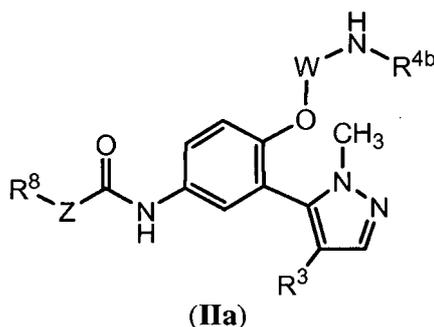
Z es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , o  $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-$ ;

$\text{R}^3$  es H, Cl, o Br;

$\text{R}^{4b}$  es H; y

$\text{R}^8$  es alquilo  $\text{C}_{1-8}$ , arilo, cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ , heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilcarboxamida  $\text{C}_{1-6}$ , dialquilamino  $\text{C}_{2-8}$ , alquiltio  $\text{C}_{1-6}$ , ciano, cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$ , cicloalquiloxi  $\text{C}_{3-7}$ , halógeno, haloalcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-6}$ , heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, fenilo, y fenoxi, en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$  y el fenilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 sustituyente seleccionado entre heterociclilo y halógeno.

32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre compuestos de Fórmula (IIa) y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo: en la que:



W es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{CH}_3$ , ciclohexilo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ , ciclohexilmetilo, isopropilo, *t*-butilo, oxo e imino;

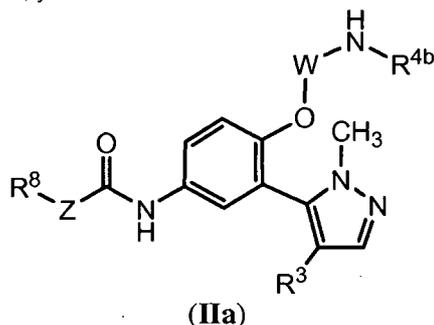
Z es  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

$\text{R}^3$  es H, Cl, o Br;

$\text{R}^{4b}$  es H; y

$\text{R}^8$  se selecciona entre fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, y 4-metil-fenilo.

33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre compuestos de Fórmula (IIa) y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo:



en la que:

W es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ;

Z está ausente;

$\text{R}^3$  es H, Cl, o Br;

$\text{R}^{4b}$  es H; y

$\text{R}^8$  se selecciona entre 2-morfolin-4-il-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 2-dimetilamino-fenilo, 4-ciano-fenilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo, 4-metoxi-3-metil-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-tiofen-2-il-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-isopropoxi-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2,6-difluoro-4-metoxi-fenilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-ilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-metoxi-2-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-bromo-5-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, naftalen-2-ilo, 2,4-difluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metil-fenilo, 5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, fenilo, 2,4,5-trifluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo,

3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-bromo-fenilo, 3-fluoro-4-metoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 3-cloro-4-metoxi-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-acetilamino-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-6-fluoro-fenilo, 4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-acetil-fenilo, y 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo.

34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos de los mismos:

- 10 [4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,5-dicloro-isonicotinamida;  
15 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,4-metil-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-morfolin-4-il-benzamida;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-dimetilamino-benzamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;  
20 N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metoxi-ciclohexanocarboxílico;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dimetil-furano-2-carboxílico;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico;  
25 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-dimetilamino-benzamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico;  
N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(5-metil-tetrazol-1-il)-acetamida;  
30 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5-metil-nicotinamida;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-dimetilamino-benzamida;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-ciano-benzamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;  
35 [4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-oxo-2-p-tolil-acetamida;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzamida;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazo)-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-metil-benzamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico;  
40 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-acetamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido octahidro-quinolin-1-carboxílico;  
45 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-2-metil-benzamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-carboxílico;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-metil-benzamida;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-etil-benzamida;  
50 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-acetamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;  
N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fenil-acetamida;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-tiofen-2-il-benzamida;  
N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-benzamida;  
55 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido adamantano-1-carboxílico;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-cloro-fenil)-acetamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;  
N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico;  
60 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-m-tolil-acetamida;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-piridin-2-il-piperazin-1-carboxílico;  
[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dicloro-isotiazol-3-carboxílico;  
N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzamida;  
65 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico;

- N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-isonicotinamida;  
 5 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-benzamida;  
 [4-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 10 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-etoxi-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-((S)-2-Amino-4-metanosulfonil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-metoxi-benzamida;  
 15 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-isonicotinamida;  
 N-(4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil)-2-hidroxi-nicotinamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico;  
 20 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-isopropoxi-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,5-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil- benzamida;  
 25 [4-((S)-2-Amino-3-ciclohexil-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5-bromo-nicotinamida;  
 N-(4-((S)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil)-3-metoxi-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;  
 30 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-4-metoxi- benzamida;  
 [4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-4-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-tiofeno-2-carboxílico;  
 35 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,5- dimetil-isoxazol-4-carboxílico;  
 N-[4-((R)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi- benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofurano-7-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;  
 40 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol- 3-il)-fenil]-amida del ácido  
 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5- dicloro-isotiazol-3-carboxílico;  
 [4-((R)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 45 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2- bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-benzofurano-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil- benzamida;  
 50 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-trifluorometil- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-bromo-benzamida;  
 Éster bencílico del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 55 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil- 2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-1  
 H-pirazol-4-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-biciclo[2.2.1]hept-2-il- acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metil-nicotinamida;  
 60 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-2-metil-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-  
 (5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;  
 65 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2,4-difluorofenil)-acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-indol-2-carboxílico;

- N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3,4-difluoro-fenil)-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-trifluorometil-nicotinamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico;  
 5 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-4-metil-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-2-metil-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-fenil-isoxazol-5-carboxílico;  
 10 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-oxazol-5-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-metoxifenil)-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-metoxi- benzamida;  
 N-[4-((S)-2-Amino-3-dimetil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida;  
 15 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-*terc*-butil-2-metil-furano-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiazol-4-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-fluorofenil)-acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-bromo-5-metoxi-benzamida;  
 20 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-isonicotinamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fenil-acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-3H-imidazol-4-carboxílico;  
 25 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-3-metoxi- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-bromo-3-metil-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido furano-2-carboxílico;  
 30 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isopropil-isoxazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida;  
 35 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metoxi-ciclohexanocarboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4- metil-tiazol-5-carboxílico;  
 [4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5- metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-benzo[1,3]dioxol-5-il- acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-morfolin-4-il- nicotinamida;  
 40 N-[4-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-furano-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-fluoro-fenil)-acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;  
 45 N-[4-Carbamoilmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-benzo[d]isoxazol-3-il- acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido (S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico;  
 50 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2- difluoro-ciclopropanocarboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3,4-diclorofenil)-2-metoxi-acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico;  
 [4-(4-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico;  
 55 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-o-tolil-acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida;  
 60 N-[4-((R)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-benzamida;  
 [5-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;  
 [4-((R)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 65 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2-metoxi-fenil)-propionamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico;

- [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5- dihidro-pirrol-1-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-ciano-benzamida;  
 5 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiazol-4-carboxílico;  
 N-[4-Carbamoilmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,2-dimetil- propionamida;  
 N-[4-Carbamimidoilmetoxi-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi- benzamida;  
 10 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-  
 bromo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tetrahidro-furano-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-etoxi-fenil)-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metil-benzamida;  
 15 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-cloro-fenil)-acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico;  
 [6-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida;  
 20 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-propionamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-fluoro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida;  
 [4-((S)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 25 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro- etoxi)-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2,3-dimetoxifenil)-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4,5-trifluoro-3-metoxi- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-trifluorometil- benzamida;  
 30 [4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,2-  
 difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 35 N-[4-(2-Acetilamino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-etoxi-tiofeno-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida;  
 40 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-4-metoxi- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-5-trifluorometil- benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-etil-4-fluoro-1 H-pirazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazin-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-2-oxo-acetamida;  
 45 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,3-  
 dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-5-trifluorometil- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fenoxi-nicotinamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-4-metil-benzamida;  
 50 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-bromo-furano-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido quinolin-2-carboxílico;  
 55 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi- benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-ciclopropil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-tiofen-3-il-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-2-metil-benzamida;  
 60 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciano-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-tiofen-2-il-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-nicotinamida;  
 65 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido

- 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(1H-indol-3-il)-propionamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3,5-dimetil- benzamida;  
 5 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-acetamida;  
 (S)-N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metoxi-2-fenil-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-dimetoxi-nicotinamida;  
 10 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-metoxi-fenil)-acetamida;  
 N-[4-((S)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-metil-1 H-pirazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-metoxi- benzamida;  
 15 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-1 H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,4,5-trimetoxi-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciclohexil-propionamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-metil-nicotinamida;  
 20 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,6-difluoro-4-metoxi- benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 5-(4-cloro-fenil)-2-trifluorometil-furano-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-4-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-tiofeno-2-carboxílico;  
 25 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-bromo-5-metoxi- benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida;  
 N-[4-((S)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-5-metoxi-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;  
 30 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-metoxi-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-4-metoxi-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,5-dimetil-furano-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;  
 35 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-fenoxi-nicotinamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3-trifluorometil-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 40 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(2,6-difluorofenil)-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-pirrolidin-1-il- nicotinamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida;  
 45 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2-metil-furano-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2- etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-morfolin-4-il-nicotinamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-3-metoxi-benzamida;  
 50 N-[4-((R)-2-Amino-4-metil-pentiloxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-metil-benzofurano-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi- benzamida;  
 55 [4-[2-Amino-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 5-metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 N-[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-4-metoxi- benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-benzamida;  
 60 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bromo-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;  
 65 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-((R)-2-Amino-3-metil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida;

- N-[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida;  
 4-Acetilamino-N-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-ciclopentiloxi-4-metoxi-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido cinolin-4-carboxílico;  
 5 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-fenil-isoxazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-benzamida;  
 10 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b][1,4]diazepin-1-carboxílico;  
 N-[4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-1-etil-1 H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(1H-indol-3-il)-acetamida;  
 15 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piperazin-1-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-ciano-nicotinamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 6-oxo-6H-piran-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-fluoro-benzamida;  
 20 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-ciclohexanocarboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-3-fluoro-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metilsulfanil-nicotinamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico;  
 [4-((S)-2-Amino-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dicloro-tiofeno-3-carboxílico;  
 25 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-fluoro-5-metil-1 H-pirazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 1H-benzotriazol-5-carboxílico;  
 6-Acetilamino-N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-nicotinamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida;  
 30 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,4-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-cloro-6-fluoro-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilmetil)-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido benzo[c]isoxazol-3-carboxílico;  
 35 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-butil-4-fluoro-1 H-pirazol-3-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,5-difluoro-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometoxi-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-metoxi-3,5-dimetil-benzamida;  
 N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida;  
 40 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-metoxi-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido  
 8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico;  
 45 [4-((S)-2-Amino-3,3-dimetil-butoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-  
 metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5,6-dihidro-4H-pirimidin-1-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico;  
 50 4-Acetil-N-[4-(2-amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 4,4-difluoro-ciclohexanocarboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-6-fluoro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;  
 [4-(2-Amino-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;  
 N-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida;  
 55 [4-((S)-2-Amino-2-ciclohexil-etoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido 5-  
 metil-isoxazol-3-carboxílico;  
 4-Nitro-fenil éster del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico;  
 N-[4-[2-((S)-2-Acetilamino-4-metilsulfanil-butirilamino)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida;  
 2-Cloro-etil éster del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico;  
 60 Éster etílico del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico;  
 2-Dimetilamino-etil éster del ácido {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico;  
 N-[4-[2-(2-Dimetilamino-acetilamino)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida;  
 1-(2-[3-Metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etilcarbamoiloxi)-etil éster del ácido;  
 N-[4-(2-Hexanoilamino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida; y éster del ácido  
 65 {2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-carbámico.

35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y solvatos del mismo:

N-[4-(2-Amino-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida.

- 5
36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en el que dicho compuesto está aislado.
- 10
37. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, y un portador farmacéuticamente aceptable.
38. Un proceso para preparar una composición que comprende premezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15
39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 20
40. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, para uso en un método para el tratamiento de un trastorno asociado con 5-HT<sub>2A</sub>.
41. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, para uso en un método para el tratamiento de la agregación plaquetaria.
- 25
42. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, para uso en un método para el tratamiento de la trombosis arterial.
- 30
43. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, para uso en un método para el tratamiento del asma, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión, o dolor.
- 35
44. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37, para uso en un método para el tratamiento del trastorno del sueño.
- 40
45. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 para la producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado a 5-HT<sub>2A</sub>.
46. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agregación plaquetaria.
- 45
47. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 en la producción de un medicamento para el tratamiento de la trombosis arterial.
48. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma, un trastorno relacionado con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipertensión, o dolor.
- 50
49. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 en la producción de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño.



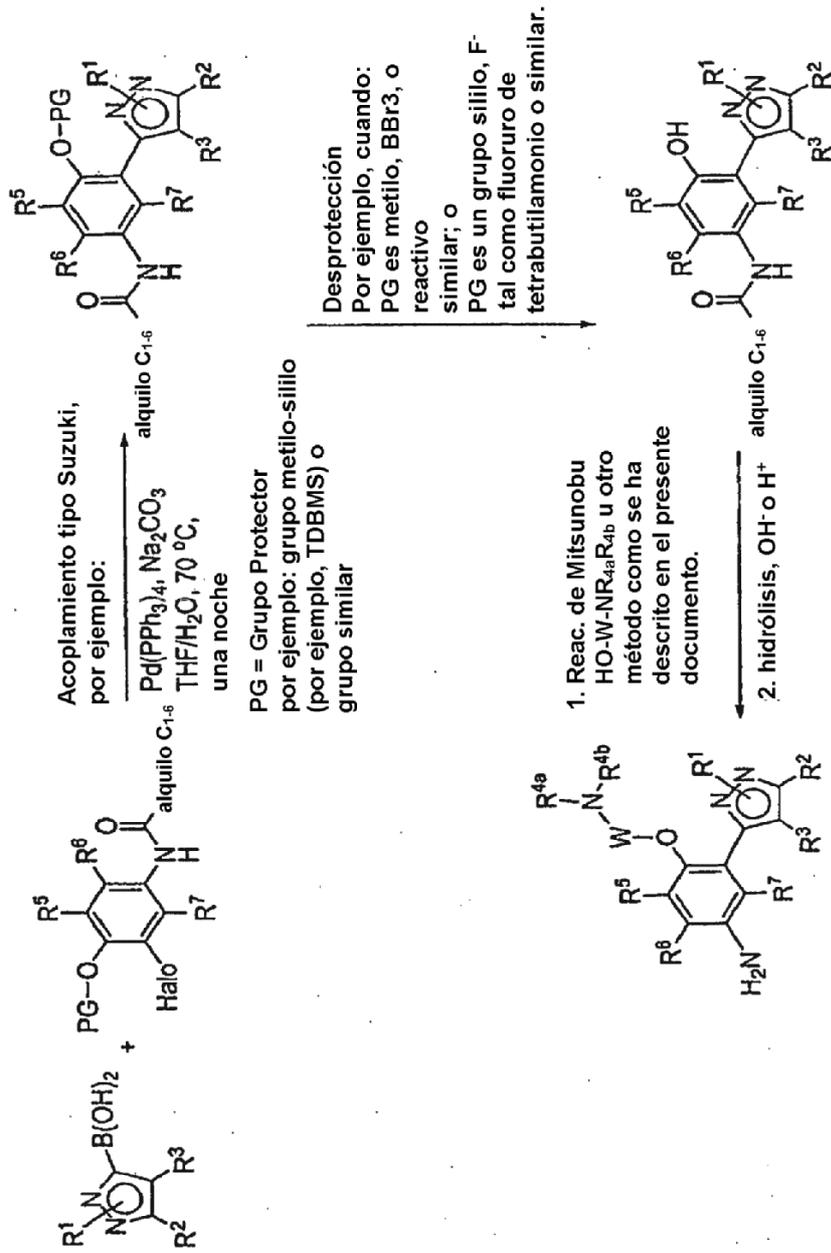


Figura 2

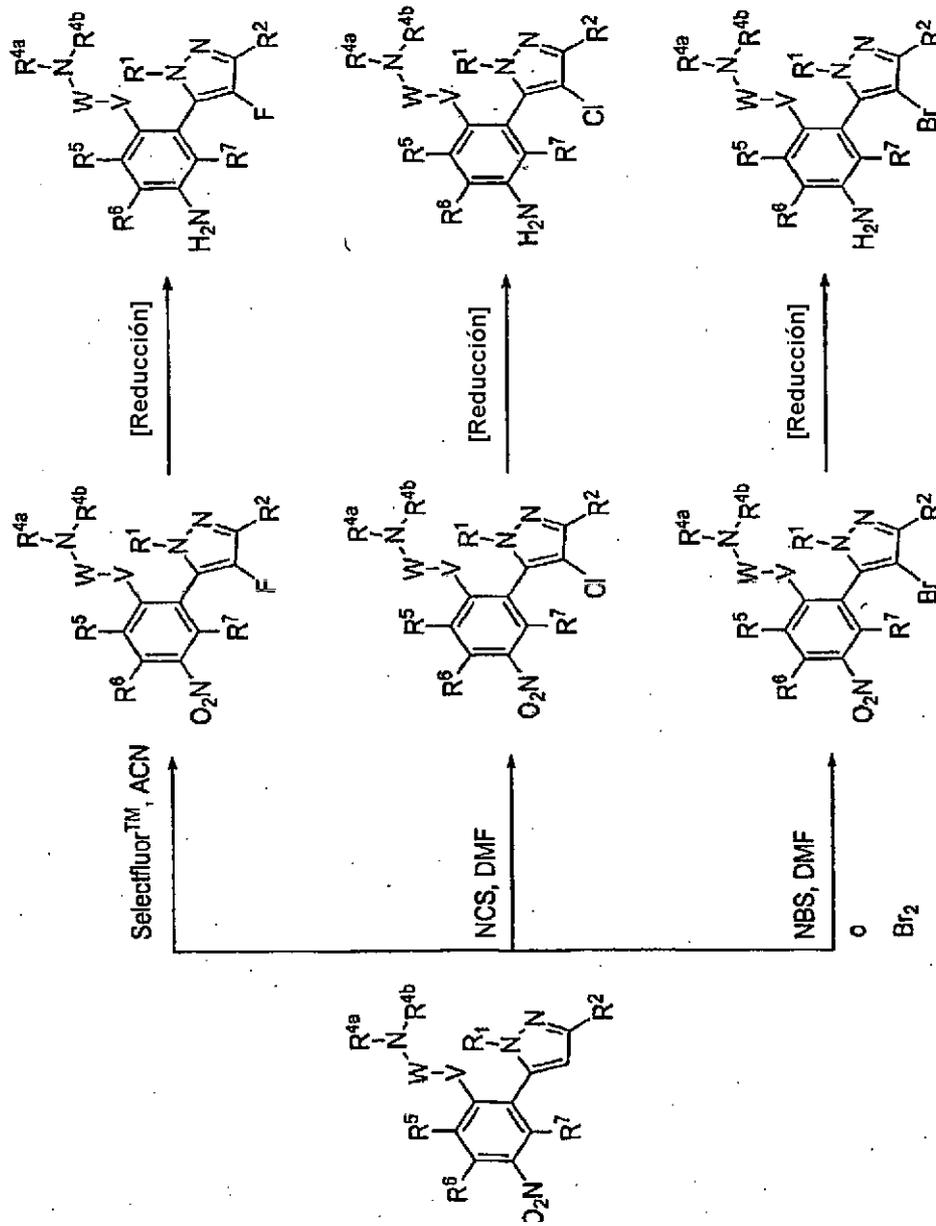


Figura 3

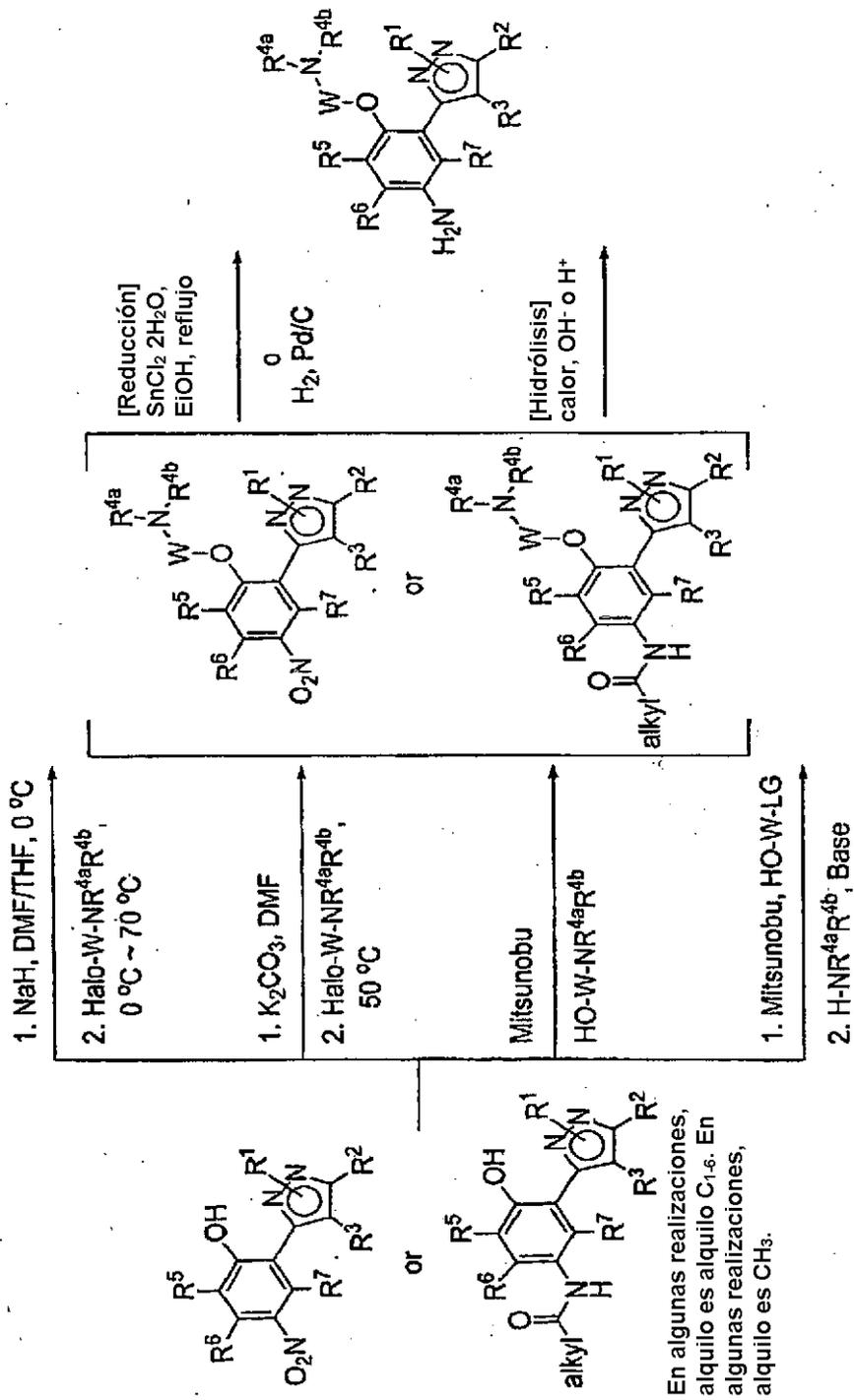


Figura 4

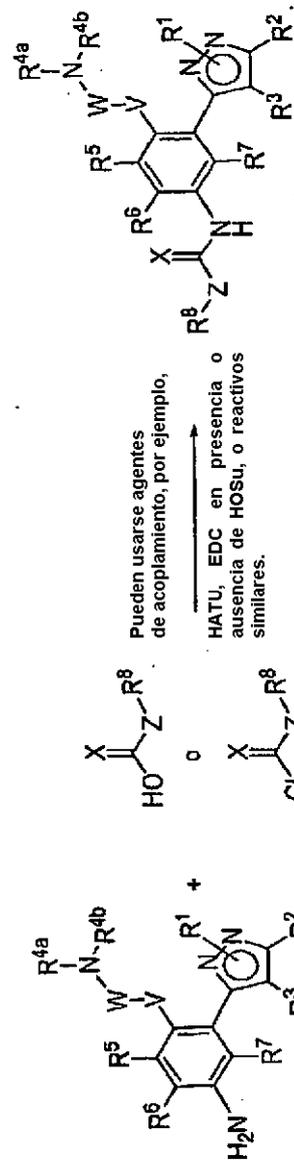


Figura 5

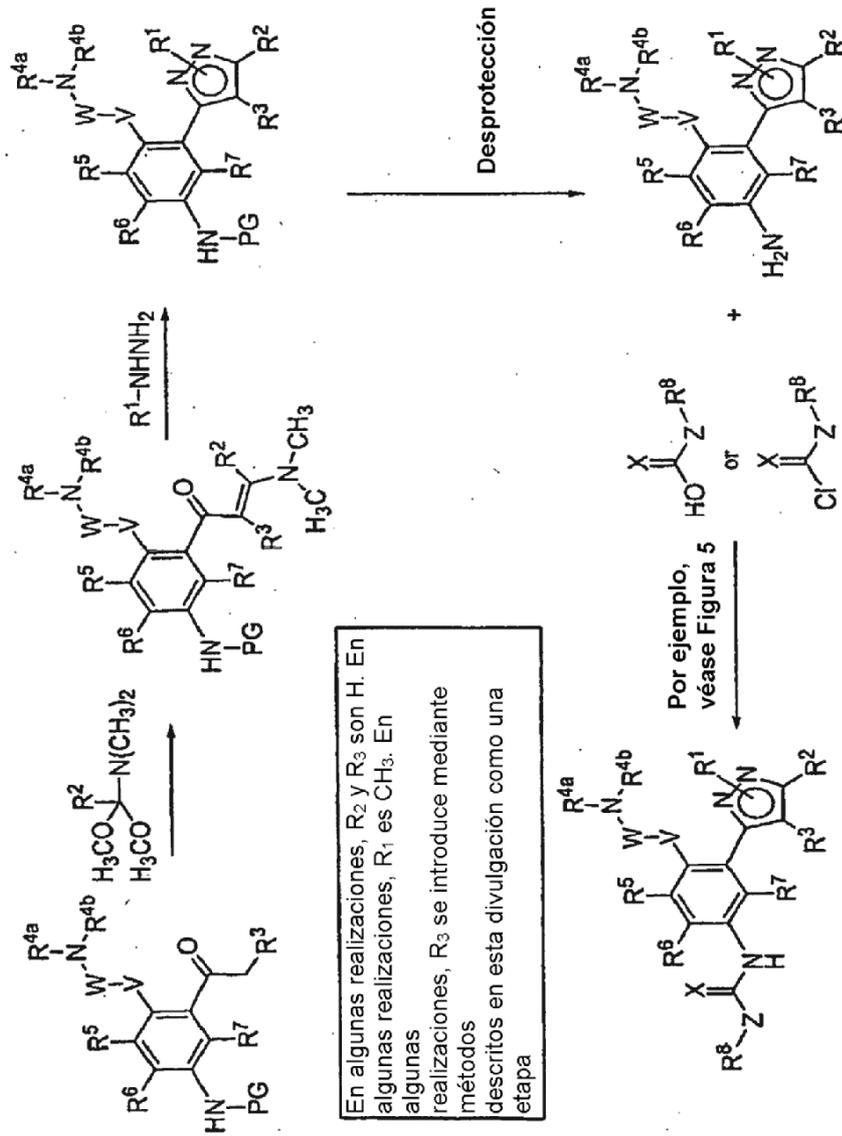


Figura 6

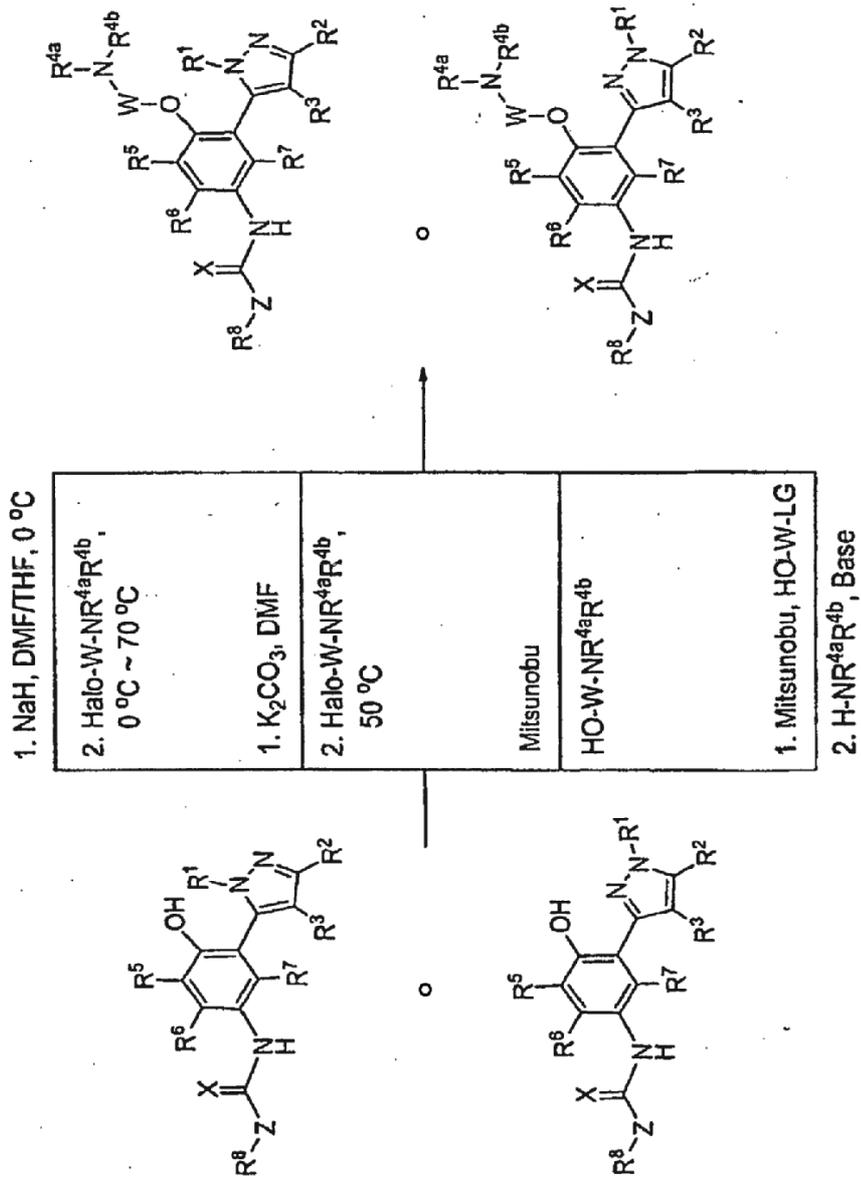


Figura 7

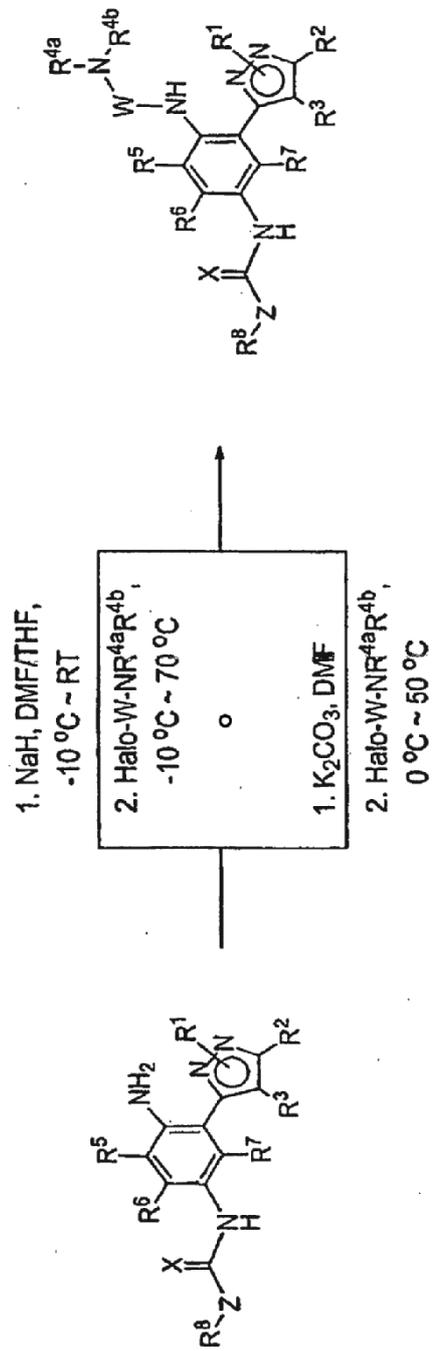


Figura 8