

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 664**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 217/12 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2014** **PCT/US2014/019237**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014** **WO14134388**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014** **E 14710732 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017** **EP 2961745**

54 Título: **Derivados de fenilpirazol como potentes inhibidores de ROCK1 y ROCK2**

30 Prioridad:

28.02.2013 US 201361770508 P

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

17.07.2017

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

QUAN, MIMI L.;
HU, ZILUN;
WANG, CAILAN y
GLUNZ, PETER W.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 624 664 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenilpirazol como potentes inhibidores de ROCK1 y ROCK2

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados novedosos de fenilpirazol, a composiciones que los contienen, y uso de los mismos, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a la actividad aberrante de la Rho cinasa.

10

Antecedentes de la invención

La Rho-cinasa (ROCK) es miembro de la familia de proteína cinasa serina-treonina. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. et al., EMBO J., 15: 1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión a GTP (proteína G) que cumple una función clave en las múltiples rutas de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de manera ubicua en los tejidos. La ruta de señalización de RhoA/ROCK participa en varias funciones celulares, tales como la organización de la actina, la adhesión celular, la migración celular, y la citocinesis (Riento, K. et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4: 446-456 (2003)). También está participa directamente en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A.P., Nature, 389: 908-911 (1997)). Tras la activación de su receptor, se activa RhoA y, a su vez, activa ROCK. ROCK activada fosforila la subunidad de fijación a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de la miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y produce la contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la presión arterial, lo cual genera hipertensión.

Existen numerosas pruebas en la bibliografía que indican que la ruta de señalización de Rho A/ROCK cumple una función importante en la transducción de señal iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, la angiotensina II (Yamakawa, T. et al., Hypertension, 35: 313-318 (2000)), urotensina II (Sauzeau, V. et al., Circ. Res., 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. et al., Hepatology, 33: 74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64: 1-12 (2000)), norepinefrina (Martinez, M.C. et al., Am. J. Physiol., 279: H1228-H1238 (2000)) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (Kishi, H. et al., J. Biochem., 128: 719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares.

Estudios adicionales de la bibliografía, algunos de los cuales utilizan los inhibidores de ROCK conocidos fasudil (Asano T. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 241: 1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. et al., Nature, 389: 990-994 (1997)) también además la relación entre ROCK y una enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión y actividad de ROCK es elevada en las ratas espontáneamente hipertensas, lo que sugiere una relación con el desarrollo de la hipertensión en estos animales (Mukai Y. et al., FASEB J., 15: 1062-1064 (2001)). Se demostró que el inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata M. et al., Nature, *ibid.*) disminuye considerablemente la presión arterial en tres modelos de rata de hipertensión, incluyendo los modelos de ratas espontáneamente hipertensas, ratas hipertensas con insuficiencia renal y modelos de ratas hipertensas sensibles a la sal de acetato de desoxicortisona, mientras que únicamente tiene efectos secundarios en la presión arterial en las ratas de control. Esto refuerza la relación entre ROCK y la hipertensión.

Otros estudios sugieren una relación entre ROCK y la aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia génica de una forma dominante negativa de ROCK suprimió la formación de neoíntima después de la lesión del globo en arterias femorales porcinas (Eto Y. et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278: H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación de neoíntima en ratas (Sawada N. et al., Circulation, 101: 2030-2033 (2000)). En un modelo porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, se demostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK fasudil redujo progresivamente la estenosis coronaria y promovió una regresión de la remodelación constrictiva coronaria (Shimokawa H. et al., Cardiovascular Res., 51: 169-177 (2001)).

Investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería de utilidad en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de ictus de rata, se demostró que fasudil redujo tanto el tamaño del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., Stroke, 31: 2245-2250 (2000)). Se demostró que el inhibidor de ROCK Y-27632 mejora la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardíaca congestiva en las ratas Dahl sensibles a la sal (Kobayashi N. et al., Cardiovascular Res., 55: 757-767 (2002)).

Otros estudios en animales o clínicos han demostrado la implicación de ROCK en otras enfermedades, incluyendo vasoespasmo coronario (Shimokawa H. et al., Cardiovasc. Res., 43: 1029-1039 (1999)), vasoespasmo cerebral (Sato M. et al., Circ. Res., 87:195-200 (2000)), lesión por isquemia/reperfusión (Yada T. et al., J. Am. Coll. Cardiol., 45:599-607 (2005)), hipertensión pulmonar (Fukumoto Y. et al., Heart, 91:391-392 (2005)), angina (Shimokawa, H. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 39:319-327 (2002)), enfermedad renal (Satoh, S. et al., Eur. J. Pharmacol., 455:169-174 (2002)) y disfunción eréctil (Gonzalez-Cadavid, N.F. et al., Endocrine, 23: 167-176 (2004)).

En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la ruta de señalización de RhoA/ROCK permite la formación de múltiples lamelipodios competitivos que interrumpen la migración productiva de los monocitos (Worthylake R.A. et al., J. Biol. Chem., 278: 13578-13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de moléculas pequeñas de la Rho cinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15: 1022-1033 (2007)). Debido a que la migración de las células del sistema inmunitario depende de la ruta de señalización de RhoA/ROCK, se podría prever que la inhibición de la Rho cinasa también debería proporcionar beneficios contra enfermedades como la artritis reumatoide, la psoriasis, y la enfermedad inflamatoria del intestino.

Los estudios anteriores respaldan la existencia de una relación entre ROCK y las enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión, aterosclerosis, restenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasma coronario, vasoespasma cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK también pueden ser útiles en otras enfermedades que implican la hiperactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 25: 1767-1775 (2005)). Además, la Rho cinasa se ha indicado como diana farmacológica para el tratamiento de diversas enfermedades diferentes, incluyendo hiperreactividad e inflamación de las vías aéreas (Henry, P.J. et al., Pulm. Pharmacol. Ther., 18: 67-74 (2005)), cáncer (Rattan, R. et al., J. Neurosci. Res., 83: 243-255 (2006); Lepley, D. et al., Cancer Res., 65: 3788-3795 (2005)), enfermedades fibróticas (Jiang, C. et al., Int. J. Mol. Sci., 13: 8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., Am. J. Nephrol., 34: 468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y dolor neuropático (Mueller, B.K. et al., Nat. Rev. Drug Disc., 4: 387-398 (2005); Sun, X. et al., J. Neuroimmunol., 180: 126-134 (2006)).

Aún existe la necesidad médica no satisfecha de obtener nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. En la actualización de 2012 de Heart Disease and Stroke Statistics from the American Heart Association (Circulation, 125: e2-e220 (2012)), se informó que las enfermedades cardiovasculares representaban el 32,8 % de todas las muertes en Estados Unidos, y las cardiopatías coronarias representaban ~1 de cada 6 muertes en Estados Unidos. Contribuyendo a estas cifras, se descubrió que el ~33,5 % de la población adulta de Estados Unidos era hipertensa, y se calculó que en 2010 ~6,6 millones de adultos estadounidenses padecerían insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, a pesar de la cantidad de medicamentos disponibles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (CVD), incluyendo diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de la angiotensina y bloqueadores del canal de calcio, aún hay un escaso control de las CVD o estas son resistentes a los medicamentos actuales en muchos pacientes.

Si bien existen muchos informes sobre inhibidores de ROCK que se encuentran en investigación (véase, por ejemplo, el documento US 2008/0275062 A1), fasudil es el único inhibidor de ROCK que se comercializa en este momento. Se aprobó una formulación i.v. en Japón para el tratamiento del vasoespasma cerebral. Aún existe la necesidad de obtener nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, disfunción eréctil, y glaucoma.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona derivados de fenilpirazol novedosos que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de las Rho cinasas.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para elaborar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas a una actividad aberrante de ROCK.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociadas a una actividad aberrante de ROCK.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada, cuyo método comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de dichas enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, hipertensión, aterosclerosis, restenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, vasoespasma

coronario, vasoespasma cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina, disfunción eréctil y enfermedad renal.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades que implican la hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma, disfunción eréctil y glaucoma, cuyo método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas, al menos parcialmente, por Rho cinasa, incluyendo enfermedades fibróticas, oncología, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, cuyo método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente.

Aún en aspectos adicionales, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos que se han mencionado anteriormente, procesos para preparar los compuestos que se han mencionado anteriormente, e intermedios usados en estos procesos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en solitario, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o junto con uno o más, preferiblemente de uno a dos agentes diferentes.

Estas y otras características de la invención se expondrán de forma ampliada a medida que avanza la divulgación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, compuestos de Fórmula (I):

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a, -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₂ se selecciona independientemente entre H, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pN-R_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pN-R_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₅ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

como alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando n es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes pueden formar un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e y dos grupos R₇ son los dos hidrógeno;

R₈ se selecciona entre arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_g;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, =O, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄; nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo, y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e; como alternativa, dos grupos R₉ adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S(O)_p, en la que los anillos carbocíclicos y heterocíclicos están sustituidos con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y

-(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, S(O)_pNR_fR_f, y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e

R₂ se selecciona independientemente entre H, OH, CN, -NR_aR_a, -C(=O)OR_b, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

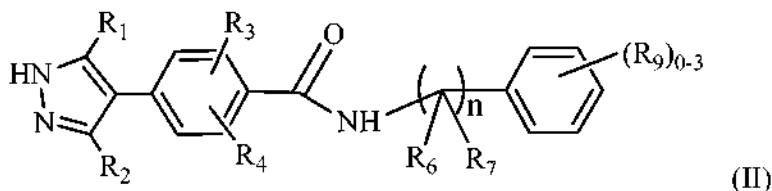
como alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando n es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes pueden formar un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e y dos grupos R₇ son los dos hidrógenos;

R₈ se selecciona independientemente entre arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 R_g;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo, y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e; y

otras variables son como se definen en la Fórmula (I) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₂ se selecciona independientemente entre H, -C(=O)OR_b y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alqueno C₂₋₄

sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

como alternativa, R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e ; como alternativa, cuando n es 2 o 3, dos grupos R_6 adyacentes pueden formar un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e y dos grupos R_7 son los dos hidrógeno;

R_9 se selecciona entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} , nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo, y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, alquilo C_{1-5} , alqueno C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

n , en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2;

p , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

R_3 se selecciona independientemente entre F, Cl, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_4 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , alqueno C_{2-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

como alternativa, R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e ; como alternativa, cuando n es 2 o 3, dos grupos R_6 adyacentes pueden formar un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e y dos grupos R_7 son los dos hidrógeno;

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} , $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo, y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, alquilo C_{1-5} , alqueno C_{1-5} ,

cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

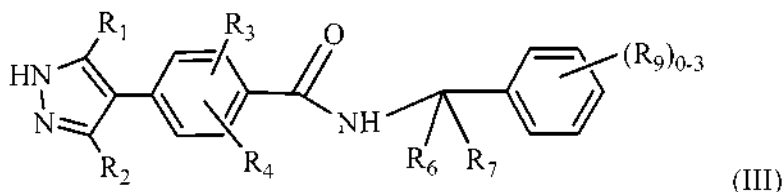
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

5 otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

- 10 R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;
R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alqueniilo C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -
15 (CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e;
R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -
20 (CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo, y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquiniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -
25 (CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;
R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquiniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;
30 R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquiniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;
R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;
R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f, y -
35 (CH₂)_rNR_fR_f;
R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y
40 otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III):



45

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

- R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -OR_b, S(O)₂R_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;
50 R₄ se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;
R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alqueniilo C₂₋₄, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e;
55 R₉ se selecciona entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, -NHS(O)₂R_c, -S(O)_pNR_aR_a-OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo, y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;
60 R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueniilo C₂₋

₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

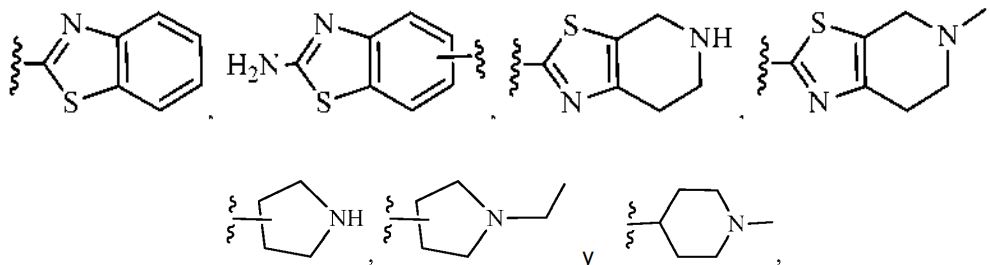
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -Oalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, y S(O)₂alquilo ₁₋₄;

R₄ se selecciona independientemente entre H y F;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alqueno C₂₋₄, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNHS(O)₂alquilo ₁₋₄, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, -NHS(O)₂alquilo C₁₋₄, -S(O)₂NR_aR_a, -OR_b, -C(=O)OR_b, -NHC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, C(=O)NHalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, C(=O)NH(CH₂)_rcicloalquilo ₃₋₆, C(=O)NH(CH₂)_rheterociclo en el que el heterociclo se selecciona entre



en los que dicho alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo está sustituido con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

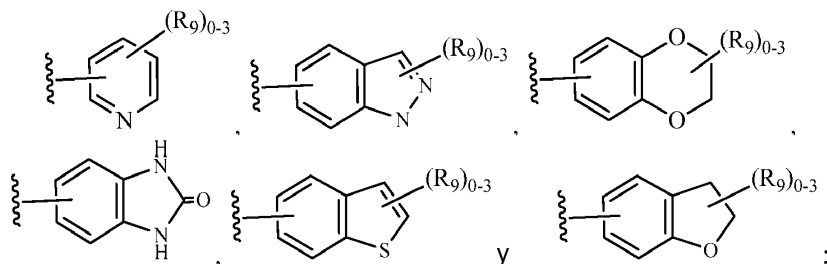
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y otras variables son como se han definido en la Fórmula (I) anterior.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

- 5 R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;
 R_2 se selecciona independientemente entre H, $-C(=O)OR_b$ y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;
 R_3 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$,
 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6}
10 sustituido con 0-3 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;
 R_4 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;
 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ; o R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e ;
15 R_8 es heteroarilo sustituido con 0-3 R_9 ;
 R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo, y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e ; y otras variables son como se han definido en la Fórmula (I) anterior.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

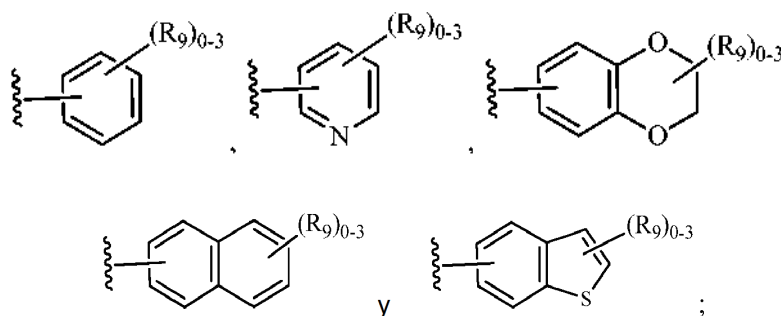
- 30 R_8 se selecciona independientemente entre



- 35 R_9 es -OH; y
otras variables son como se definen en la Fórmula (I) anterior.

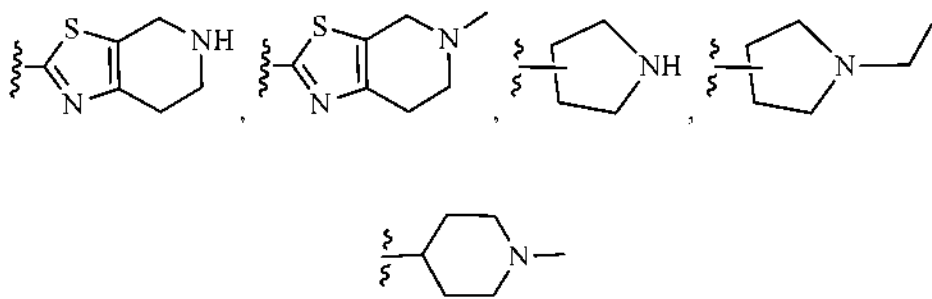
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

- 40 R_1 se selecciona independientemente entre H, CN, y alquilo C_{1-4} ;
 R_2 es H;
 R_3 se selecciona independientemente entre F, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , -Oalquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;
 R_4 se selecciona independientemente entre H y F;
45 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , alqueno C_{2-4} , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, y $-(CH_2)_rNHS(O)_2R_c$;
como alternativa, R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e ; como alternativa, cuando n es 2, dos grupos R_6 adyacentes pueden formar un ciclopropilo y dos grupos R_7 son los dos hidrógeno;
50 R_8 se selecciona entre



5

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} , $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)_2NR_aR_a$, $-OR_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NH(CH_2)_r$ cicloalquilo C_{3-6} , $C(=O)NH(CH_2)_r$ -heterociclo, en el que el heterociclo se selecciona entre



10

y

15

en los que dicho alquilo, cicloalquilo, o heterociclo está sustituido con 0-4 R_e

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

20

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , F y OH;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, Oalquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , y cicloalquilo C_{3-6} ;

25

n , en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; y

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

30

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_2 se selecciona independientemente entre H, OH, CN, $-NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_3 es F, Cl, Br, CN, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ; $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , o $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

35

R_4 es H, F, Cl, Br, OH, Oalquilo C_{1-4} , y alquilo C_{1-4} ;

R_5 es -H o alquilo C_{1-4} ;

40

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ; o R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e , o dos grupos adyacentes R_6 forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e cuando n es mayor de 1;

45

R_8 es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_g ; y

R_9 es F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo, y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e .

50

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros,

sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

- R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
 R₂ se selecciona independientemente entre H, OH, CN, -NR_aR_a, -C(=O)OR_b, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
 5 R₃ es F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e; -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, o -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; R₄ es H, F, Cl, Br, OH, Oalquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄;
 10 R₅ es -H o alquilo C₁₋₄;
 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e; o dos grupos R₆ adyacentes forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e cuando n es mayor de 1;
 15 R₈ es arilo sustituido con 0-5 R_g; y
 R₉ es F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄; nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo, y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e.
 20 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en la que:

- R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
 R₂ se selecciona independientemente entre H, OH, CN, -NR_aR_a, -C(=O)OR_b, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
 30 R₃ es F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e; -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, o -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; R₄ es H, F, Cl, Br, OH, Oalquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄;
 35 R₅ es -H o alquilo C₁₋₄;
 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e; o dos grupos R₆ adyacentes forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e cuando n es mayor de 1;
 40 R₈ es heteroarilo sustituido con 0-5 R_g; y
 R₉ es F, Cl, Br, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄; nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo, y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e.
 45 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (II) e (III), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en las que:

- R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
 R₂ se selecciona independientemente entre H, OH, CN, -NR_aR_a, -C(=O)OR_b, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;
 55 R₃ es F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e; -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, o -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; R₄ es H, F, Cl, Br, OH, Oalquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄;
 60 R₅ es -H o alquilo C₁₋₄;
 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e;

R₈ es arilo;

R₉ se selecciona entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo, y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =OCO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f, y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (II) e (III), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en las que:

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₂ se selecciona independientemente entre H, OH, CN, -NR_aR_a, -C(=O)OR_b, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₃ es F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, o -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; R₄ es H, F, Cl, Br, OH, Oalquilo C₁₋₄, y alquilo C₁₋₄;

R₅ es -H o alquilo C₁₋₄;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e;

R₈ es heteroarilo;

R₉ se selecciona entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo, y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f, y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, Oalquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

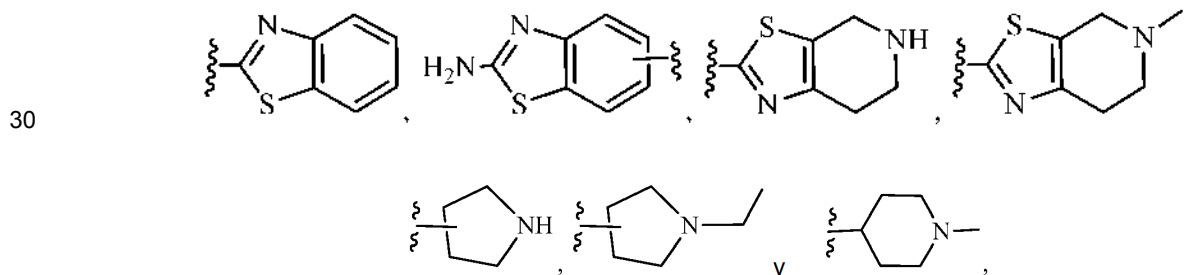
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (II) e (III), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en las que:

- 5 R_1 y R_2 son independientemente H o alquilo C_{1-4} ;
 R_3 es F, Cl, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, o $S(O)_2R_c$;
 R_4 es H, Me o F;
 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ; o R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e ;
 R_8 es fenilo; y
 10 R_9 es F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} ; nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo, y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en los que dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está sustituido con 0-4 R_e .

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (II) e (III), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en las que:

- 20 R_1 y R_2 son independientemente H o alquilo C_{1-4} ;
 R_3 es F, Cl, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, o $S(O)_2R_c$;
 R_4 es H, Me o F;
 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ; o R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e ;
 R_8 es fenilo;
 25 R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} , $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)_2NR_aR_a$, $-OR_b$, $-C(=O)OR_b$, $-NHC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $C(=O)NH$ alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $C(=O)NH(CH_2)_r$ cicloalquilo $3-6$, $C(=O)NH(CH_2)_r$ heterociclo en el que el heterociclo se selecciona entre

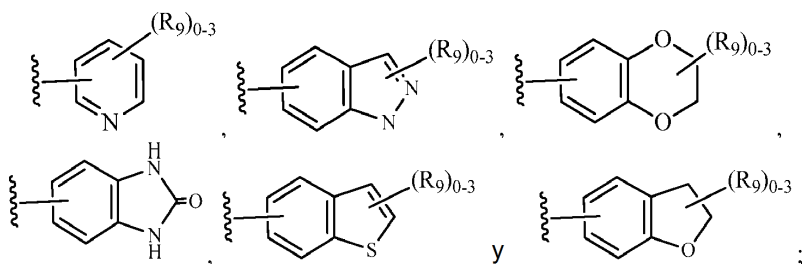


- 35 en los que dicho alquilo, cicloalquilo, o heterociclilo está sustituido con 0-4 R_e ;
 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_b junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;
 40 R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;
 45 R_d , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;
 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;
 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, Oalquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo; y
 50 r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de las Fórmulas (II) e (III), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, de los mismos, en las que:

- 55 R_1 y R_2 son independientemente H o alquilo C_{1-4} ;
 R_3 es F, Cl, y alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOR_b$, o $S(O)_2Me$;
 R_4 es H, F, Cl, o metilo;
 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ; o R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo

sustituido con 0-5 R_e ;
 R_8 se selecciona entre



R_9 es -OH;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)-$ cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, Oalquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo; y

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos ilustrados en la presente solicitud.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 10 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 1 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 10 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 1 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 0,1 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 0,05 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} de ROCK $\leq 0,01 \mu M$.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos,

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos,

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para elaborar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para elaborar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a una actividad aberrante de ROCK que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, o un solvato de los mismos, Como se usa en el presente documento, el término "paciente" incluye todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de una patología

subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de padecer una patología clínica, en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un paciente que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de la misma patología o de una similar. En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia.

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni de sus atributos esenciales. Esta invención incluye todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que cualquier y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, cualquier elemento de una realización tiene como fin combinarse con cualquier y todos los elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico determinado incluirá todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de los mismos, en caso de que existan dichos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos, y similares, también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans (o E y Z) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios elaborados en la misma se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si así desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se rediseñan en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica, pero que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o la expresión "mezcla racémica" se refieren a una composición de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en la que la composición se encuentra desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una o más configuraciones atómicas con respecto a una molécula núcleo, y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que la hace imposible para superponerse con su imagen especular. El término "homóquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en el que una molécula homóquiral o mezcla no racémica de moléculas quirales rota en un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenio" pretende incluir tanto grupos hidrocarburo saturados alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo de C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquilenio), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo de C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, *N*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *N*-butilo, isobutilo, *t*-butilo), y pentilo (por ejemplo, *N*-pentilo, isopentilo, neopentilo).

"Alquenilo" o "alquilenio" pretenden incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferiblemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo de C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquilenio), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquinilo" o "alquilenio" pretenden incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más, preferiblemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo de C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquilenio), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi de C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *N*-propoxi e isopropoxi), y *t*-butoxi. De forma similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un enlace de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarbonados saturados, alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo, y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarbonados saturados, alifáticos tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi de C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, y pentafluorotoxi. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S-, y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas anulares mono, bi o policíclicos. "Cicloalquilo de C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, y C₇. Los grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo".

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo de hidrocarburo estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros monocíclico o bicíclico, o de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros bicíclico o tricíclico, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturados o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo, y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteado cuando uno o más átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, el término "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo de benzo condensado a un segundo

anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos monocíclicos o policíclicos aromáticos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos, preferiblemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, y CO₂CH₃.

El término "bencilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferiblemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H, y CO₂CH₃.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo", o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico o bicíclico, o de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros policíclico que está saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos que se han definido anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en la que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en la que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos sobre carbono o en un átomo de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno, y un grupo carbono-nitrógeno. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilpirimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen un anillo condensado y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, y triazolilo. También se incluyen un anillo condensado y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado, o insaturado, y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en carbono o en un átomo de nitrógeno, si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que, cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1.

Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo, y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" se refiere a grupos monocíclicos sustituidos y sin sustituir aromáticos de 5 o 6 miembros, grupos bicíclicos de 9 o 10 miembros, y grupos tricíclicos de 11 a 14 miembros que tienen al menos un heteroátomo (O, S o N) en al menos uno de los anillos, teniendo dicho anillo que contiene heteroátomos preferiblemente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, S, y N. Cada anillo del grupo heteroarilo que contiene un heteroátomo puede contener uno o dos átomos de oxígeno o de azufre y/o de uno a cuatro átomos de nitrógeno, siempre que la cantidad total de heteroátomos en cada anillo sea 4 o menos y cada anillo tenga al menos un átomo de carbono. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en la que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N $\rightarrow$ O y S(O)_p), y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados.

Los grupos heteroarilo que son bicíclicos o tricíclicos deben incluir al menos un anillo totalmente aromático, pero los otros anillos fusionados pueden ser aromáticos o no aromáticos. El grupo heteroarilo se puede unir a cualquier átomo de nitrógeno o de carbono disponible de cualquier anillo. El sistema anular de heteroarilo puede contener cero uno, dos o tres sustituyentes. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, y benzodioxano.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato, y sulfato.

Cuando se usa un anillo punteado en una estructura anular, esto indica que la estructura anular puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se hace referencia en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos.

Cuando un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, significa que el grupo carbonilo o el doble enlace es parte (es decir, está dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, tal como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

En casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en *N*-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, mCPBA y/o peróxido de hidrógenos) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno indicado y su derivado de *N*-óxido (N $\rightarrow$ O).

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si un

grupo se muestra como sustituido con 0-3 grupos R, entonces dicho grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta tres grupos R, y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R. Asimismo, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

5 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el cual el sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula determinada, entonces dicho sustituyente puede estar unido a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables solo son permisibles sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, y/o otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

15 Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el precursor se modifica haciendo sales de ácidos o bases de los mismos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales y orgánicos de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del precursor formado, por ejemplo, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, e isetiónico.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuados en agua, en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).

30 Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I), es un profármaco pero no está dentro del alcance y espíritu de la invención. Se conocen bien diversas formas de profármacos en la técnica. Para obtener ejemplos de dichos derivados de profármacos, véase,

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- 45 b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

50 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que funcionan como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Preferiblemente, dichos profármacos se administran por vía oral, dado que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral puede usarse cuando el éster *per se* está activo, o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxycarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxycarbonil-oximetilo o etoxycarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables ya conocidos utilizados, por ejemplo, en la técnica de la penicilina y la cefalosporina. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

60 La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe, por ejemplo, en King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999).

La presente invención está destinada a incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo, y tiene el doble de masa que el hidrógeno común. El deuterio puede representarse por símbolos tales como ^2H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, ya sea solo o usado para modificar un compuesto o grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a uno o más carbonos, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .

Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, *por ejemplo*, como estándares y reactivos para determinar la capacidad que tiene un posible compuesto farmacéutico de unirse a proteínas o receptores diana, o de formar imágenes de los compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo *N*-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$, o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas disolventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas disolventes en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas disolventes. "Solvato" incluye tanto solvatos en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopia de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, " ^1H " para protón, " δ " para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuádruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio, y " α ", " β ", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas para un experto en la técnica.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxycarbonilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl_3	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr_3	Tribromuro de boro
BCl_3	Tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
Reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Reactivo de Burgess	1-metoxi- <i>N</i> -trietilamoniosulfonil-metanimidato

CBz	Carbobenciloxi
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1 -tris(acetiloxi)-1, 1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(R)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDCI	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
Et ₃ N o TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	Filtro de microfibras de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetileno)(tricyclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	Hexano
HOBt o HOBt	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	Metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico

NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloropaladio (N)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
PyBOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra-N-butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T ₃ P	anhídrido del ácido propano fosfónico
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

5 IV. BIOLOGÍA

Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK se puede determinar en un ensayo de 30 ml que contiene HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, 5 µM de ATP y 1,5 µM de sustrato peptídico (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH). Los compuestos se disolvieron en DMSO, de manera que la concentración final de DMSO fue <2 %, y la reacción comenzó con las variantes de la Rho cinasa. Después de la incubación, la reacción finalizó mediante la adición de EDTA, y los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron usando un lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían el compuesto, y los fondos consistieron en ensayos que contenían la enzima y el sustrato, pero que tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad de cinasa. Los compuestos se evaluaron en un formato de dosis-respuesta, y la inhibición de la actividad de cinasa se calculó en cada concentración de compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste de la curva para determinar la C₅₀; es decir, la concentración de compuesto requerida para inhibir el 50 % de la actividad de la cinasa.

Los ejemplos representativos se evaluaron en el ensayo de ROCK descrito anteriormente, y se descubrió que tenían actividad inhibidora de ROCK. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de ROCK (valores de Cl₅₀) de ≤50 µM (50000 nM). La Tabla A a continuación enumera los valores de Cl₅₀ de ROCK medidos para los ejemplos.

Tabla A

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ de ROCK1 (nM)	Cl ₅₀ de ROCK2 (nM)
1	6,69	1,19
2	13,9	4,73
3	4,27	2,28
4	17,7	8,99
5	9,61	2,90

ES 2 624 664 T3

6	0,85	0,85
7	1,11	0,85
8	2,63	0,85
9	155	61,9
10	107	44,5
11	108	36,0
12	6,39	1,89
13	147	77,1
14	243	86,4
15	184	60,4
16	556	438
17	8,42	4,01
18	334	129
19	104	23,8
20	10,5	2,24
21	182	65,9
22	85,8	60,2
23	7,36	2,13
24	37,4	15,6
25	7,90	2,65
26	20,4	20,9
27	12,8	2,60
28	1708	40,9
29	5,77	2,53
30	214	129
31	9,20	5,62
32	43,3	11,5
33	26,5	4,93
34	124	49,7
35	16,5	6,60
36	28,1	10,5
37	2440	1408
38	34,8	14,2
39	107	33,3
40	337	224
41	3,37	2,54
42	26,3	11,0
43	40,8	1,31
44	96,1	52,5

ES 2 624 664 T3

45	16,9	4,69
46	1880	786
47	>2000	1320
48	663	1320
49	14,3	2,47
50	64,0	16,7
51	14,8	5,35
52	125	63,4
53	11,3	6,20
54	21,3	4,81
55	5,35	1,13
56	461	204
57	147	101
58	16,9	2,28
59	33,3	18,9
60	1170	110
61	>2000	4590
62	43,3	8,87
63	1580	844
64	7,70	1,20
65	3,05	0,85
66	64,3	23,5
67	26,5	9,29
68	30,1	8,52
69	18,6	5,20
70	379	164
71	1340	494
72	5,91	1,48
73	9,03	2,69
74	36,3	9,18
75	34,1	8,26
76	7,72	2,20
77	1240	401
78	21,8	3,94
79	22,8	7,96
80	13,2	2,97
81	156	28,3
82	9,89	4,39
83	3,16	1,14

ES 2 624 664 T3

84	11,0	3,51
85	2510	474
86	41,8	7,99
87	724	130
88	8,46	3,99
89	21,9	11,1
90	12,4	6,40
91	38,5	7,66
92	53,7	21,4
93	99,3	27,6
94	24,6	6,33
95	371	47,6
96	26,0	2,41
97	22,9	2,46
98	17,8	2,95
99	15,8	1,36
100	4080	299
101	742	189
102	3770	662
103	9,86	0,67
104	24,9	9,44
105	11,7	3,59
106	50,1	27,0
107	8,06	1,89
108	13,9	2,61
109	529	144
110	5,98	1,03
111	35,8	21,2
112	23,9	2,72
113	602	330
114	92,9	59,6
115	37,4	14,0
116	55,2	17,9
117	50,5	30,2
118	38,7	27,7
119	2270	1010
120	94,6	52,0
121	166	78,1
122	35,5	23,2

ES 2 624 664 T3

123	84,1	41,6
124	21,5	7,00
125	156	84,9
126	155	1349
127	23,4	32,1
128	12,5	5,70
129	34,0	33,1
130	53,7	33,4
131	42,03	12,7
132	180	103
133	77,9	34,0
134	6,53	0,82
135	73,4	16,9
136	7,09	1,36
137	>2000	1896
138	32,6	8,24
139	172	47,2
140	3,36	0,83
141	5,50	1,01
142	143	43,3
143	365	82,5
144	55,6	6,74
145	301	282
146	7,80	2,17
147	23,5	5,09
148	174	51,2
149	16,9	11,6
150	13,1	18,9
151	19,7	9,83
152	1510	627
153	>2000	415
154	1790	452
155	405	70,2
156	11,4	4,00
157	10,3	3,94
158	3,17	1,28
159	7,39	6,76
160	17,1	6,94
161	792	185

ES 2 624 664 T3

162	11,7	2,94
163	59,8	7,43
164	22,5	7,49
165	3,10	1,27
166	7,22	2,17
167	56,5	16,7
168	130	46,7
169	4,70	1,93
170	17,5	10,5
171	37,3	10,6
172	6,68	2,32
173	72,4	27,2
174	33,3	12,3
175	34,9	19,3
176	23,8	3,69
177	38,2	37,7
178	94,2	31,9
179	1,53	7,75
180	36,4	15,3
181	256	165
182	16,2	2,07
183	2,22	7,68
184	14,2	101
185	26,3	6,48
186	472	190
187	23,0	14,0
188	>2000	208
189	39,4	42,5
190	37,1	16,7
191	205	74,6
192	50,8	11,4
193	873	289
194	510	152
195	82,7	16,0
196	63,7	13,8
197	52,6	17,6
198	397	140
199	219	21,6
200	42,3	12,3

ES 2 624 664 T3

201	362	11,5
202	193	55,7
203	19,2	6,66
204	9,80	15,2
205	345	5,62
206	7,00	2,77
207	4,25	4,39
208	174	15,2
209	6,55	2,78
210	3,26	1,75
211	1880	6510
212	37,3	7,32
213	15,6	5,16
214	131	32,3
215	64,2	23,4
216	51,5	11,0
217	15,4	12,9
218	24,7	6,52
219	585	201
220	321	201
221	16,7	3,43
222	146	26,0
223	59,6	14,7
224	8,55	1,98
225	7,59	1,09
226	26,5	5,13
227	>2000	1200
228	12,5	3,05
229	182	76,3
230	11,2	1,86
231	15,2	0,99
232	1,04	0,36
233	4,60	2,53
234	3,24	0,46
235	499	93,7
236	1,79	0,37
237	2,39	0,40
238	2,44	0,32
239	61,4	11,5

ES 2 624 664 T3

240	11,8	2,61
241	1,54	0,85
242	39,2	4,41
243	3,38	0,50
244	4,22	0,86
245	2,46	0,71
246	0,26	0,23
247	0,39	0,33
248	0,43	0,19
249	1,24	0,36
250	10,0	0,72
251	45,7	33,7
252	41,1	21,7
253	99,0	255
254	0,77	0,28
255	97,2	10,9
256	3,38	0,72
257	85,1	52,8
258	8,92	3,45
259	23,6	9,37
260	6,62	1,90
261	11,3	2,89
262	55,2	36,0
263	6,45	3,94
264	77,3	23,4
265	2,26	1,29
266	4,62	4,53
267	204	104
268	181	48,1
269	21,2	7,90
270	>2000	1930
271	3450	75,0
272	284	58,8
273	50,0	7,73
274	287	263
275	983	1420
276	509	409
277	156	44,2
278	1780	1320

ES 2 624 664 T3

279	52,9	15,7
280	>2000	443
281	26,8	9,73
282	242	336
283	50,6	5,43
284	842	183
285	>2000	1480
286	97,6	190
287	111	27,8
288	150	446
289	275	74,3
290	1950	1760
291	138	104
292	1140	1510
293	98,2	16,16
294	>2000	613
295	1700	563
296	145	54,6
297	1760	518
298	839	667
299	110	53,27
300	108	77,1
301	582	361
302	70,9	69,6
303	30,6	21,0
304	133	24,5
305	2,15	0,65
306	63,8	43,5
307	544	205
308	284	37,5
309	,2000	771
310	1110	675
311	22,3	34,79
312	>2000	1490
313	21,1	1,60
314	16,8	3,37
315	7,19	2,31
316	82,2	10,9

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de esta invención pueden administrarse en dichas formas de dosificación oral como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse de forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, usando formas de dosificación ya conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solos, pero, en general, se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración escogida y en la práctica farmacéutica convencional.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptables en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, *es decir*, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores del flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes suspensores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que ya se encuentran dentro del ámbito de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el paciente al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas a las que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto medios líquidos acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo, incluyéndose estos ingredientes adicionales en la formulación por varios motivos, *por ejemplo*, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., ya conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores involucrados en su selección se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles, tal como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición (1990).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, de los factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y sus modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la condición médica, y el peso del receptor; la naturaleza y alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y recetar la cantidad eficaz del fármaco necesario para evitar, contrarrestar o detener el avance del trastorno.

A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, y mucho más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de esta invención se pueden administrar en una única dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular, o subcutánea. Cuando se administran por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede dar de manera continua o intermitente. Además, la formulación se puede desarrollar para que la administración intramuscular y subcutáneo garantice una liberación gradual del principio farmacéutico activo.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar de manera intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante vías transdérmicas, usando parches transdérmicos para la piel. Cuando se administran en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de las dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Normalmente, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados en el presente documento como vehículos farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo se puede combinar con un vehículo oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptables, farmacéuticamente aceptable e inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes, y agentes colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados

incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto, o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro sódico, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar con diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles, como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, o óxido de polietileno-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos, y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el principio activo está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Pueden usarse diluyentes similares para fabricar comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar una liberación continua del medicamento durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para enmascarar el sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de manera entérica para la desintegración selectiva en el tubo gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saporíferos, a fin de aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, una solución salina, dextros acuosa (glucosa), y soluciones de azúcares relacionados y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral contienen preferiblemente una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si fuera necesario, sustancias tampón. Los agentes antioxidantes, tales como bisulfito sódico, sulfito sódico, o ácido ascórbico, en solitario o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan el ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" significan que el compuesto de la presente invención, y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. Por lo tanto, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo, como control o estándar de calidad, en pruebas o ensayos que involucran la inhibición de ROCK. Estos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que involucran ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto le garantizaría al experimentador que el ensayo se llevó a cabo de manera adecuada y le proporcionaría una base para la comparación, en especial si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. En el proceso de desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para evaluar su eficacia.

La presente invención también incluye un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación pretende incluir, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en el

que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. "Que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para fabricar, almacenar, enviar, y/o para la venta individual/a granel. El primer recipiente pretende incluir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante cinta, pegamento, una grapa u otro método de unión, o se puede encontrar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información mencionada se determinará normalmente por la agencia reguladora a cargo del área en el que se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Preferentemente, el prospecto indica específicamente las indicaciones para las cuales la composición farmacéutica se ha aprobado. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, película, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se ha formado (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de las realizaciones ilustrativas que se dan para ilustrar la invención y no pretenden limitar la misma. Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

VI. SÍNTESIS GENERALES, INCLUYENDO ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por muchos métodos disponibles para los expertos en la técnica de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas de síntesis general para preparar los compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que puede usar un experto en la técnica para preparar los compuestos desvelados en el presente documento. Los diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica. Además, las diversas etapas de las síntesis se pueden realizar en una secuencia alterna para obtener el compuesto o compuestos deseados.

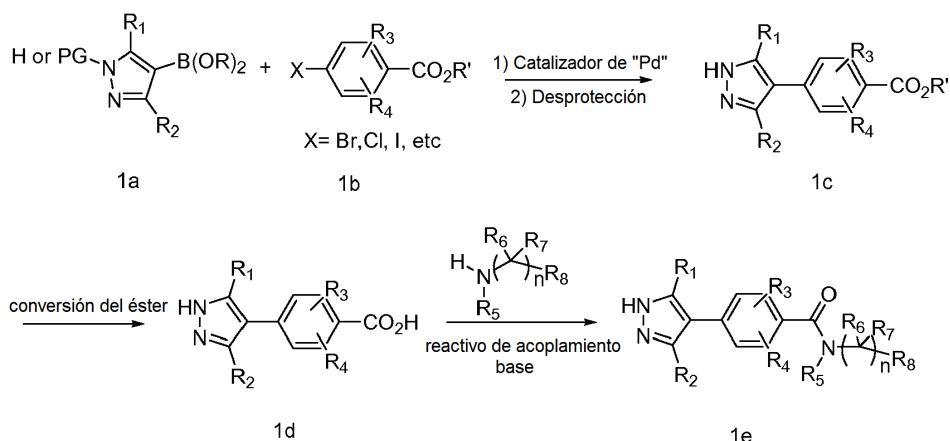
Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados con los métodos descritos en los esquemas generales se proporcionan en la sección de intermedios y ejemplos expuesta en lo sucesivo en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales se puede realizar a temperatura ambiente mediante las técnicas conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, los compuestos homoquirales se pueden preparar mediante la separación de productos racémicos por medio de HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo se pueden preparar con los métodos conocidos para obtener productos enriquecidos en forma enantiomérica. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en los intermediarios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, lo cual proporciona productos enriquecidos en forma enantiomérica tras la escisión del auxiliar quiral.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o sus variaciones consideradas por el experto en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o en una mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Se entenderá por un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular en lugar de otro, a

fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

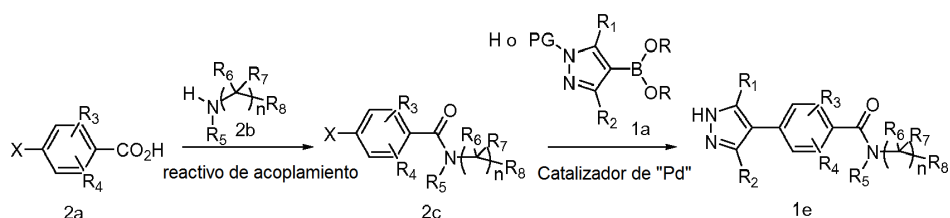
También se reconocerá que, otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en el campo es la elección prudente del grupo protector que se usa para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una explicación con autoridad que describe muchas alternativas para el médico experto es Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, Wiley-Interscience (2006)).

Esquema 1



El Esquema 1 muestra la síntesis del compuesto genérico 1e del Intermediario 1d común. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el ácido pirazolborónico o boronato 1a y haluro de arilo, u otros compañeros de reacción de acoplamiento de Suzuki 1b, en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador de Pd, tal como $PdCl_2(dppf)$, seguido de la eliminación del grupo protector, proporciona el intermedio 1c. El éster 1c se convierte en el intermedio de ácido 1d en condiciones básicas, tales como LiOH ($R' = Me, Et, etc.$), o ácidas, tal como TFA ($R' = \textit{terc-Bu}$), o de hidrogenación ($R' = Bn$). La formación de amida proporciona la diana 1e mediante el acoplamiento del intermedio 1d con una amina apropiada en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o EDC, y una base tal como DIEA.

Esquema 2



Como alternativa, los compuestos con estructura genérica 1e pueden prepararse como se muestra en el Esquema 2. La formación de amida entre los ácidos aril carboxílicos sustituidos 2a y las aminas 2b proporciona 2c en condiciones tales como usando HATU o EDC como un reactivo de acoplamiento con una base tal como DIEA o TEA. El acoplamiento Suzuki-Miyaura entre los haluros de arilo 2c y los derivados de ácido pirazol borónico 1a en presencia de una base tal como K_3PO_4 y un catalizador tal como $PdCl_2(dppf)$, seguido de la eliminación del grupo protector si es necesario, proporciona los compuestos diana 1e.

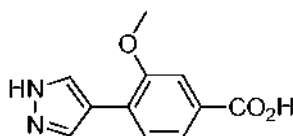
La purificación de los intermediarios y de los productos finales se realizó mediante cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó con cartuchos de SiO_2 rellenos previamente que se eluyeron con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH, a menos que se indique otra cosa. El análisis por HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando columnas C18 que se eluyeron con gradientes del Disolvente A (H_2O al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y el Disolvente B (H_2O al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes del Disolvente A (H_2O al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y el Disolvente B (H_2O al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes del Disolvente A (H_2O al 98 %, ACN al 2 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B (ACN al 98 %, H_2O al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5 μ 30 x 100 mm, 25 min gradiente de B al 0-100 %. A = $H_2O/ACN/TFA$ 90:10:0,1. B = $ACN/H_2O/TFA$, 90:10:0,1 (o) Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Disolvente A: agua con acetato amónico 20 mM; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 25-65 % durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos en B al 100 %; Caudal: 20 ml/min o con gradientes del Disolvente A (5:95 de acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %) y el Disolvente B (95:5 de

acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %).

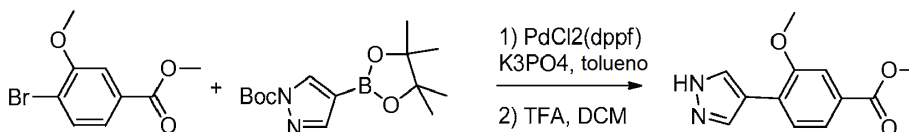
A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica de fase inversa.

- 5 Método A: Columna SunFire C18 (3,5 μ m C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del 10-100 % de Disolvente B durante 10 min y después del 100 % del Disolvente B durante 5 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).
- 10 Método B: Columna XBridge Phenyl (3,5 μ m C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del 10-100 % de Disolvente B durante 10 min y después del 100 % del Disolvente B durante 5 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 254 nm).
- 15 Método C: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase Móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase Móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 1 ml/min.
- 20 Método D: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase Móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato amónico 10 μ M; Fase Móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato amónico 10 μ M; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0 % de B, B al 0-100 % durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Caudal: 0,5 ml/min.
- 25 Método E: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase Móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase Móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos; Caudal: 1,11 ml/min.
- 30 Método F: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase Móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase Móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos; Caudal: 1,11 ml/min.

Intermedio 1: Ácido 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico

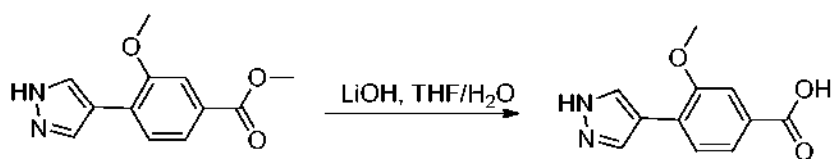


Intermedio 1A: 3-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



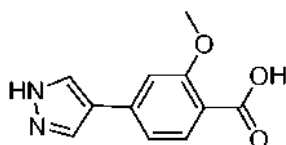
A una solución de 4-bromo-3-metoxibenzoato de metilo (1,32 g, 5,39 mmol) en dioxano (30 ml) y agua (5 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,901 g, 6,46 mmol), fosfato potásico (2,86 g, 13,47 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,197 g, 0,269 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió TFA (5 ml). La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. El disolvente se retiró. El residuo se recogió en EtOAc, que se lavó con NaHCO₃ (3 x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,86 g, rendimiento del 69 %). LCMS (ESI) m/z: 233,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 2H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

Intermedio 1:



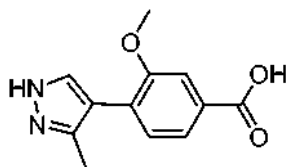
A una solución del Intermedio 1A (860 mg, 3,70 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió LiOH (133 mg, 5,55 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 5 h. La reacción se neutralizó con una solución 1 N de HCl. El disolvente se retiró para dar un sólido de color pálido del Intermedio 1 (810 mg, rendimiento del 100 %), que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : 219,0 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (s a, 2H), 7,54 (s a, 1H), 7,43 (s a, 2H), 3,84 (s, 3H).

Intermedio 2: Ácido 2-Metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico



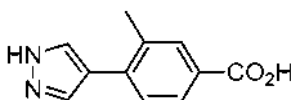
El Intermedio 2 se sintetizó siguiendo una ruta similar al Intermedio 1 usando 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo en la etapa 1A. LCMS (ESI) m/z : 219,1 [$M+H$]⁺.

Intermedio 3: Ácido 3-metoxi-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzoico



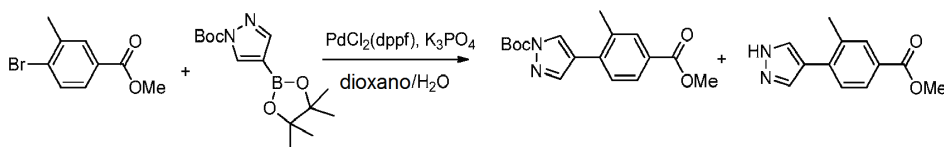
El Intermedio 3 se sintetizó siguiendo una ruta similar al Intermedio 1 usando 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol en la etapa 1A. LCMS (ESI) m/z : 233,0 [$M+H$]⁺.

Intermedio 4: Ácido 3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico



Intermedio 4A: 4-(4-(metoxycarbonil)-2-metilfenil)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo, e

Intermedio 4B: 3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo

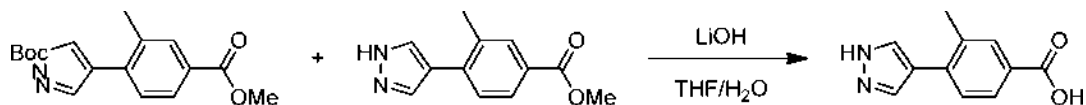


A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (1,1 g, 4,8 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 5,3 mmol), fosfato potásico (2,6 g, 12 mmol) y PdCl₂(dppf) (0,18 g, 0,24 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 4A (1,1 g, 70 %) y 4B (0,28 g, 27 %) en forma de sólidos de color blanco.

Intermedio 4A: LCMS (ESI) m/z : 317,1 [$M+H$]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,23 (s, 1H), 7,95 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,69 (s, 9H).

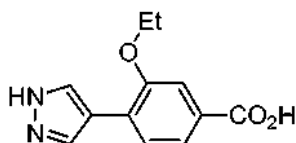
Intermedio 4B: LCMS (ESI) m/z : 217,1, [$M+H$]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo- d) δ 11,03 (s a, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Intermedio 4:

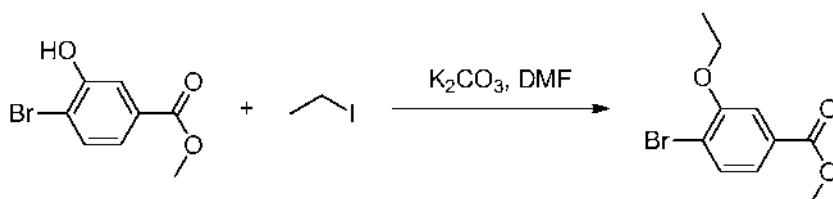


- 5 A una solución de una mezcla de Intermedio 4A y el Intermedio 4B (4,7 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se le añadió LiOH (0,34 g, 14 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se secó para dar el Intermedio 4 (0,95 g, 100 %) en forma de un sólido de color castaño claro. LCMS (ESI) m/z : 203,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, a, 3H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H).

Intermedio 5: Ácido 3-etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico

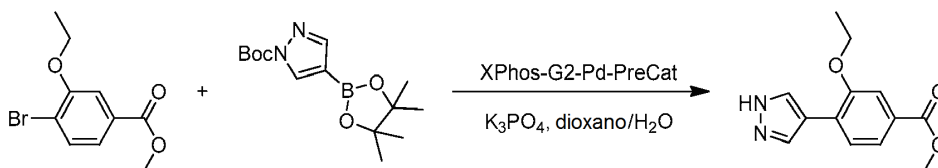


Intermedio 5A: 4-Bromo-3-etoxibenzoato de metilo



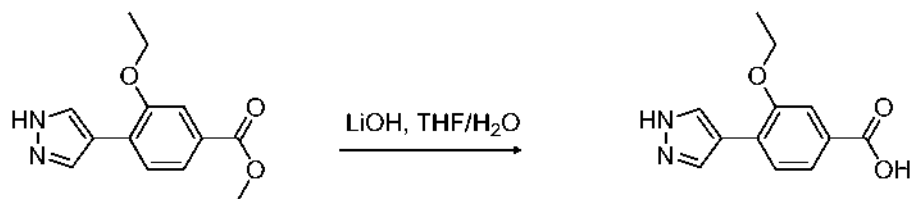
- 20 A una solución de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (0,52 g, 2,3 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron K_2CO_3 (0,31 g, 2,3 mmol) y yodoetano (0,22 ml, 2,7 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Intermedio 5A (0,55 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 259,0/261,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,50 -7,45 (m, 1H), 4,16 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,49 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 5B: 3-Etoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



- 35 A una solución del Intermedio 5A (0,55 g, 2,1 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,75 g, 2,6 mmol), K_3PO_4 (1,1 g, 5,3 mmol) y XPhos-G2-Pd-PreCat (34 mg, 0,043 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 2 h, y se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Intermedio 5B (0,49 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 247,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,18 (s a, 2H), 7,71 -7,65 (m, 1H), 7,64 -7,58 (m, 2H), 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,54 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

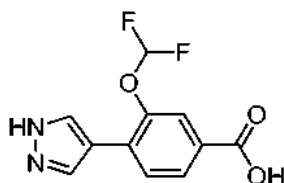
Intermedio 5C, Intermedio 5:



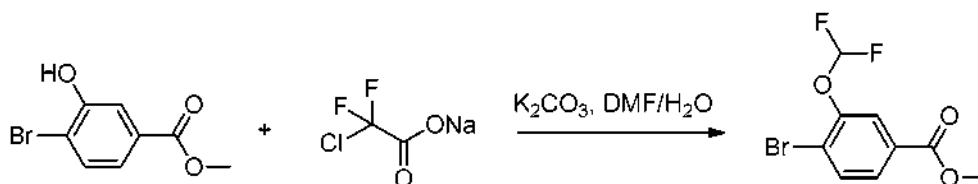
- 5 A una solución del Intermedio 5B (0,49 g, 2,0 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se le añadió LiOH (0,24 g, 9,9 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. La reacción se acidificó con HCl (1,0 N). El disolvente se retiró, y el residuo se secó al vacío para dar el Intermedio 5 (0,46 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 233,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 4,05 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

10

Intermedio 6: Ácido 3-(difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico



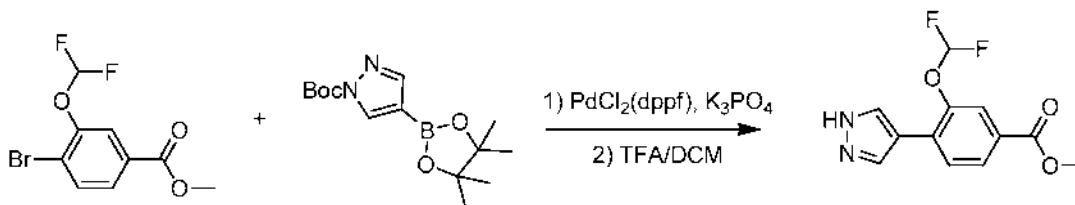
- 15 Intermedio 6A: 4-Bromo-3-(difluorometoxi)benzoato de metilo



- 20 A una solución de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (0,66 g, 2,9 mmol) en DMF (9 ml) y agua (1 ml) se le añadieron 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (1,7 g, 11 mmol) y K₂CO₃ (0,79 g, 5,7 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 4 h, y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Intermedio 6A (0,62 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z: 280,9/282,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,87 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 6,59 (t, J = 73,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

25

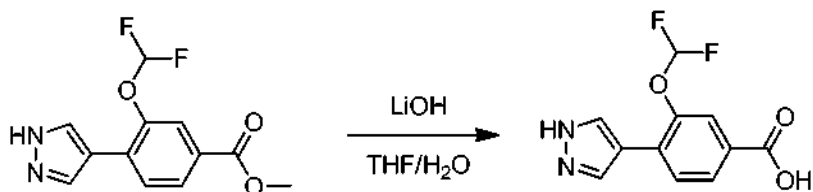
Intermedio 6B: 3-(Difluorometoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



30

- 35 A una solución del Intermedio 6A (0,22 g, 0,78 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,28 g, 0,94 mmol), K₃PO₄ (0,42 g, 2,0 mmol) y PdCl₂(dppf) (29 mg, 0,039 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 2 h, y se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La fase orgánica se concentró. Al residuo se le añadieron DCM (3 ml) y TFA (1 ml). Se agitó a ta durante 1 h, y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Intermedio 6B (0,12 g, 59 %) en forma de un sólido de color pardo claro. (ESI) m/z: 269,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,12 (s, 2H), 7,91 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,81 - 6,37 (t, J = 72 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

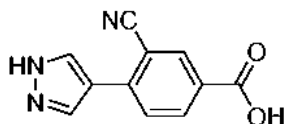
Intermedio 6:



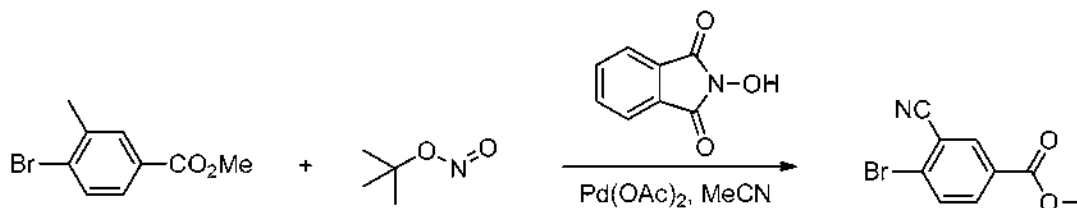
- 5 A una solución del Intermedio 6B (0,12 g, 0,46 mmol) en THF (4 ml) y agua (1 ml) se le añadió LiOH (55 mg, 2,3 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 18 h. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se secó al vacío para proporcionar el Intermedio 6 (0,12 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ESI) m/z : 255,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (s, 2H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 75,7 Hz, 1H).

10

Intermedio 7: Ácido 3-ciano-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico



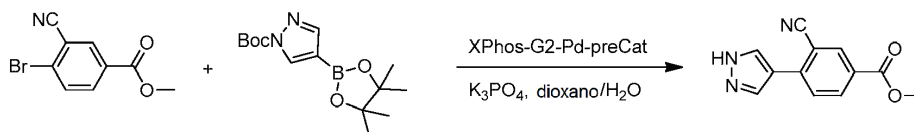
15 Intermedio 7A: 4-Bromo-3-cianobenzoato de metilo



- 20 A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (1,2 g, 5,0 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (0,82 g, 5,0 mmol), Pd(OAc) $_2$ (56 mg, 0,25 mmol) y nitrito de *tert*-butilo (1,8 ml, 15 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 80 °C durante 24 h, y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con H $_2$ O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 7A (0,65 g, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 249,9/241,9 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

25

Intermedio 7B: 3-Ciano-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo

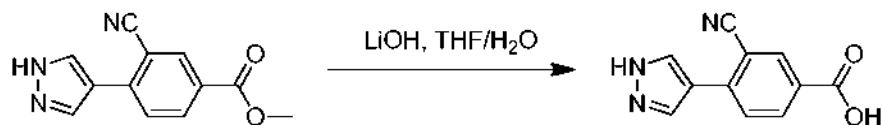


30

- A una solución del Intermedio 7A (0,25 g, 1,0 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,37 g, 1,3 mmol), K $_3$ PO $_4$ (1 M, 3,1 ml, 3,1 mmol) y XPhos-G2-Pd-PreCat (16 mg, 0,021 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H $_2$ O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 7B (0,22 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 228,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 11,27 (s a, 1H), 8,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,27 -8,17 (m, 3H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

35

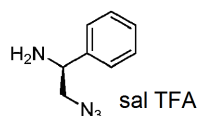
Intermedio 7:



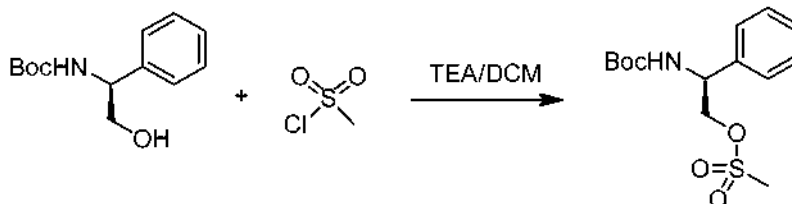
- 5 A una solución del Intermedio 7B (0,22 g, 0,97 mmol) en THF (7 ml) y agua (3 ml) se le añadió LiOH (70 mg, 2,9 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 5 h. La reacción se neutralizó con HCl 1,0 N. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 7 (0,21 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 214,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 3H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H).

10

Intermedio 8: Sal del ácido (S)-2-azido-1-feniletanamina trifluoroacético



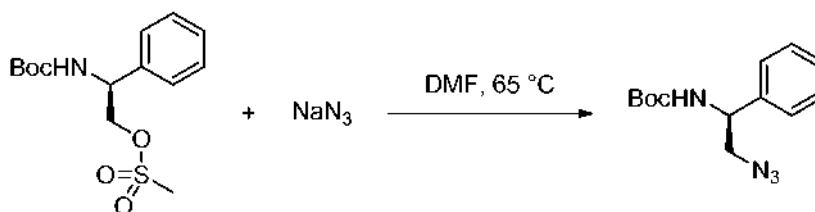
- 15 Intermedio 8A: Metanosulfonato de (S)-2-((terc-Butoxicarbonil)amino)-2-feniletilo



- 20 A una solución de (2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de (S)-terc-butilo (3,5 g, 15 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron TEA (3,0 ml, 22 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,3 ml, 16 mmol) a -5 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a -5 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el Intermedio 8A (4,6 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) *m/z*: 316,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 5,14 (s a, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,55-4,34 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

25

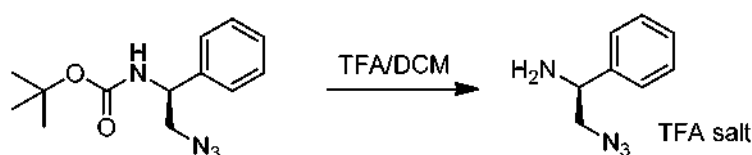
Intermedio 8B: (2-Azido-1-feniletil)carbamato de (S)-terc-butilo



- 30 A una solución del Intermedio 8A (4,6 g, 15 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaN₃ (1,9 g, 29 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 65 °C durante 3 h. Después de enfriarse a ta, la reacción se diluyó con agua. El precipitado de color blanco formado se recogió por filtración, y se lavó además con agua, después se secó al vacío para dar el Intermedio 8B (3,0 g, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) *m/z*: 263,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43-7,35 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 5,05 (s a, 1H), 4,88 (s a, 1H), 3,76-3,52 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

35

Intermedio 8:

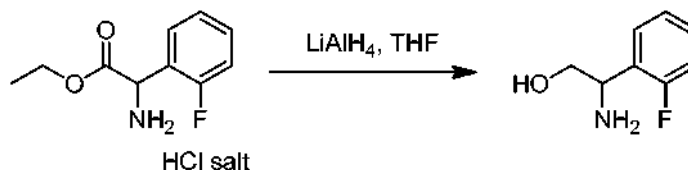


40

A una solución del Intermedio 8B (0,30 g, 1,1 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml, 13 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró, y el residuo se secó para dar el

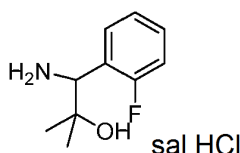
Intermedio 8 (0,31 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z: 163,1 [M+H]⁺.

Intermedio 9: 2-Amino-2-(2-fluorofenil)etanol

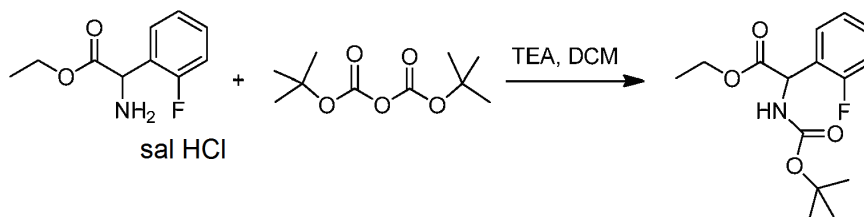


A una solución de sal HCl de 2-amino-2-(2-fluorofenil)acetato de etilo (0,52 g, 2,2 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LiAlH₄ 1 M (6,7 ml, 6,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió añadiendo una solución de tartrato sódico potásico. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto del Intermedio 9 (0,33 g, 95 %), que se secó y se usó sin purificación adicional. LC-MS (ESI) m/z: 156,0 [M+H]⁺.

Intermedio 10: 1-Amino-1-(2-fluorofenil)-2-metilpropan-2-ol

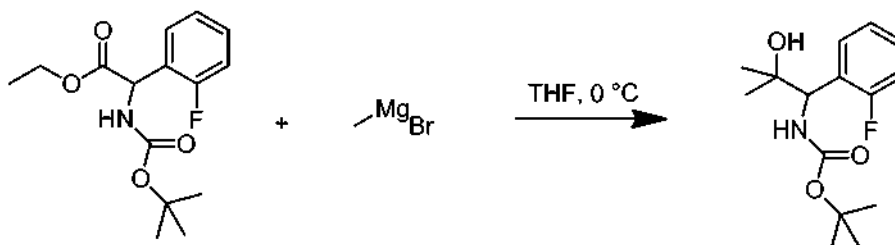


Intermedio 10A: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-fluorofenil)acetato de etilo



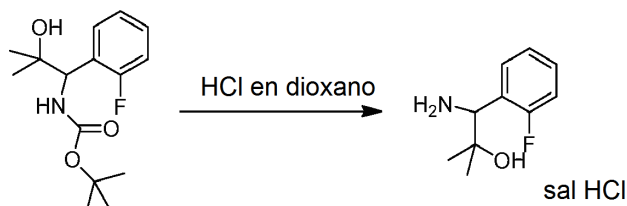
A una solución de sal HCl de 2-amino-2-(2-fluorofenil)acetato de etilo (2,3 g, 9,8 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron TEA (4,1 ml, 29 mmol) y Boc₂O (2,4 ml, 10 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y se lavó con HCl 1 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 10A (2,2 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro transparente. LC-MS (ESI) m/z: 298,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 -7,32 (m, 1H), 7,32 -7,25 (m, 1H), 7,13 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,09 -7,01 (m, 1H), 5,79 -5,33 (m, 2H), 4,18 (cc, J = 10,7, 7,2 Hz, 2H), 1,43 (s a, 9H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 10B: (1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución del Intermedio 10A (2,0 g, 6,6 mmol) en THF (30 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 11 ml, 33 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución de NH₄Cl. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 10B (1,7 g, 88 %) en forma de una espuma de color blanco de sólido. LC-MS (ESI) m/z: 284,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,32 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,28 -7,20 (m, 1H), 7,16 -7,08 (m, 1H), 7,04 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,68 (s a, 1H), 4,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,84 (s, 1H), 1,47 -1,25 (m, 12H), 1,09 (s, 3H).

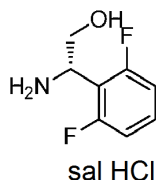
Intermedio 10:



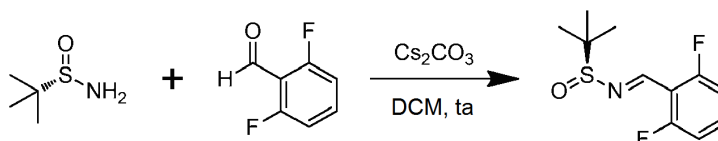
- 5 Una solución del Intermedio 10B (1,7 g, 5,8 mmol) en HCl 4 M en dioxano (10 ml, 40 mmol) se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 10 (1,3 g, 99 %) en forma de un sólido de color pardo claro. LC-MS (ESI) m/z: 184,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,60 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,51 -7,42 (m, 1H), 7,30 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 10,7, 8,4, 1,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,13 (s, 3 H).

10

Intermedio 11: (S)-2-Amino-2-(2,6-difluorofenil)etanol



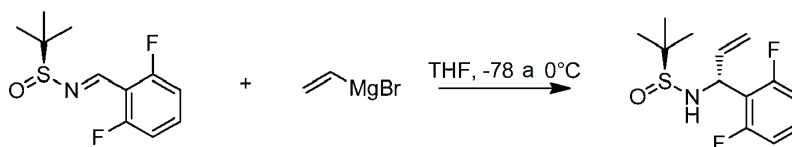
- 15 Intermedio 11A: (S)-N-(2,6-Difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



- 20 A una suspensión agitada de (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,5 g, 21 mmol) y Cs₂CO₃ (10 g, 31 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2,6-difluorobenzaldehído en DCM (3,2 g, 23 mmol, en 5 ml de DCM). Después, la solución se agitó a ta durante 5 h. El sólido se retiró por filtración, y el disolvente se retiró para proporcionar el Intermedio 11A (4,8 g, 95 %) en forma de un aceite incoloro transparente. LC-MS (ESI) m/z: 246,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,82 (s, 1H), 7,46 (tt, J = 8,4, 6,2 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H).

25

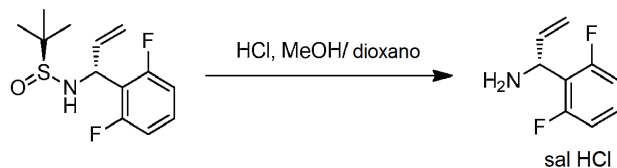
Intermedio 11B: (S)-N-((R)-1-(2,6-Difluorofenil)alil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



- 30 A una solución de (S)-N-(2,6-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3,7 g, 15 mmol) en THF (30 ml) se le añadió bromuro de vinilmagnesio (18 ml, 18 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de argón de -78 °C a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió añadiendo una solución de NH₄Cl. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NH₄Cl sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 11B (3,6 g, 88 %) en forma de un aceite incoloro transparente. El producto se contaminó con (S)-N-((S)-1-(2,6-difluorofenil)alil)-2-metilpropano-2-sulfinamida a ~20 %. LC-MS (ESI) m/z: 274,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,33 -7,18 (m, 1H), 6,98 -6,81 (m, 2H), 6,30 -6,01 (m, 1H), 5,46 -5,12 (m, 3H), 3,97 -3,78 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 1,17 (s, 7H).

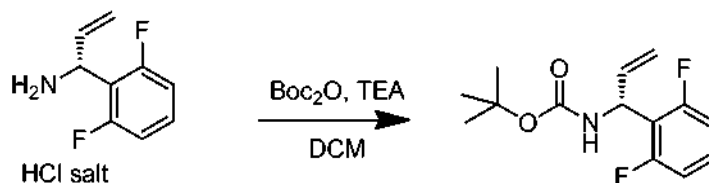
35

Intermedio 11C: Sal (R)-1-(2,6-Difluorofenil)prop-2-en-1-amina HCl



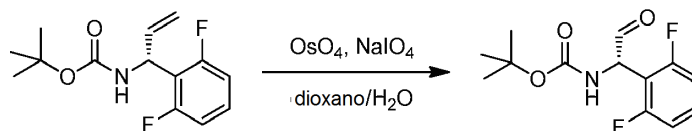
5 A una solución del Intermedio 11B (1,5 g, 5,4 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (6,7 ml, 27 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró, y el residuo se secó al vacío para dar el Intermedio 11C (0,91 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 170,0 $[M+H]^+$.

10 Intermedio 11D: (1-(2,6-difluorofenil)alil)carbamato de (R)-*tert*-butilo



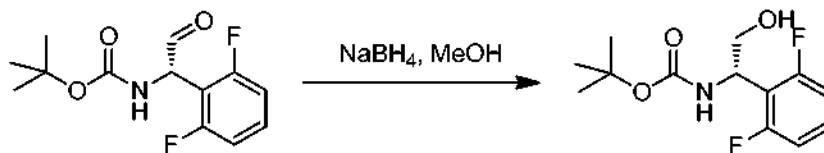
15 A una solución del Intermedio 11C (1,1 g, 5,4 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron TEA (2,3 ml, 16 mmol) y Boc₂O (1,5 ml, 6,5 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de argón de 0 °C a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 11D (1,4 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 270,1 $[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,22 (tt, *J* = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,98 -6,82 (m, 2H), 5,99 (ddd, *J* = 16,6, 10,8, 5,4 Hz, 1H), 5,80 (s a, 1H), 5,35 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,22 -5,07 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Intermedio 11E: (1-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetil)carbamato de (S)-*tert*-butilo



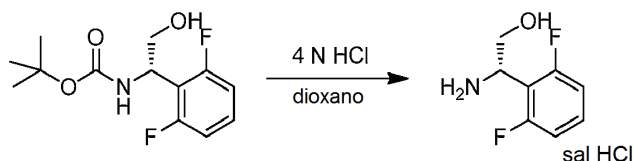
25 A una solución del Intermedio 11D (1,4 g, 5,4 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se le añadieron NaIO₄ (3,3 g, 16 mmol) y OsO₄ (1,3 ml, 0,11 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. El disolvente se retiró del filtrado para dar el Intermedio en bruto 11E (1,5 g, 100 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. LC-MS (ESI) m/z : 272,1 $[M+H]^+$.

30 Intermedio 11F: (1-(2,6-Difluorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de (S)-*tert*-butilo



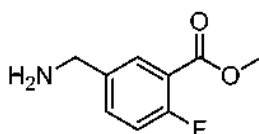
35 A una solución del Intermedio 11E (1,5 g, 5,4 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió NaBH₄ (0,20 g, 5,4 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 0 °C durante 1 h y se interrumpió añadiendo una solución 1,0 N de HCl. La mayor parte del disolvente se retiró. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N, K₂HPO₄ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Intermedio 11F (0,70 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 274,0 $[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,31 -7,19 (m, 1H), 6,97 -6,83 (m, 2H), 5,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,03 -3,67 (m, 2H), 2,70 (s a, 1H), 1,44 (s a, 9H).

Intermedio 11:



- 5 En un matraz que contenía el Intermedio 11F (0,70 g, 2,6 mmol) se le añadió HCl 4 N en dioxano (10 ml, 40 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 11 (0,54 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 174,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,52 (tt, J = 8,5, 6,5 Hz, 1H), 7,18 -7,07 (m, 2H), 4,71 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 4,02 -3,93 (m, 1H), 3,91 -3,83 (m, 1H).

Intermedio 12: 5-(Aminometil)-2-fluorobenzoato de metilo

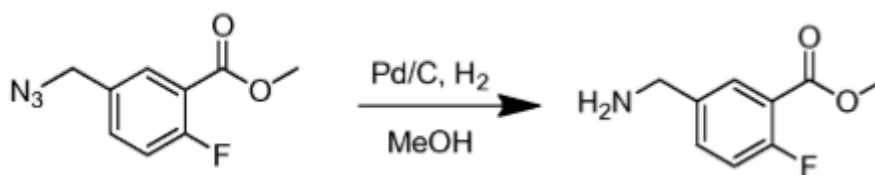


15 Intermedio 12A: 5-(Azidometil)-2-fluorobenzoato de metilo



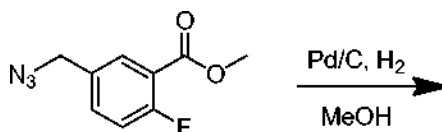
- 20 A una solución de 5-(bromometil)-2-fluorobenzoato de metilo (0,50 g, 2,0 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió NaN_3 (0,40 g, 6,1 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Intermedio 12A (0,42 g, 98 %) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ESI) m/z : 210,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,91 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,5, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

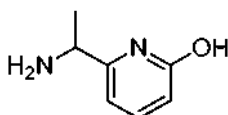
Intermedio 12B, Intermedio 12:



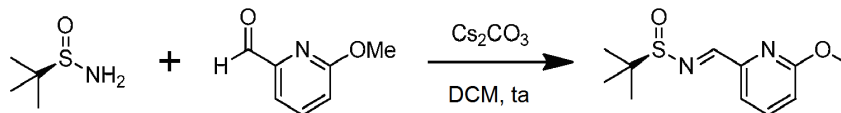
- 30 A una solución de 5-(azidometil)-2-fluorobenzoato de metilo (0,42 g, 2,0 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una cantidad catalítica de Pd al 5 %/C. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 5 h. El catalizador se filtró, y el disolvente se retiró para dar el Intermedio 12 (0,34 g, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 184,0 $[M+H]^+$.

35 Intermedio 13: 6-(1-Aminoetil)piridin-2-ol



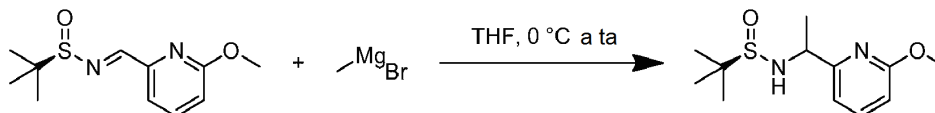


Intermedio 13A: (R)-N-((6-Metoxipiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida



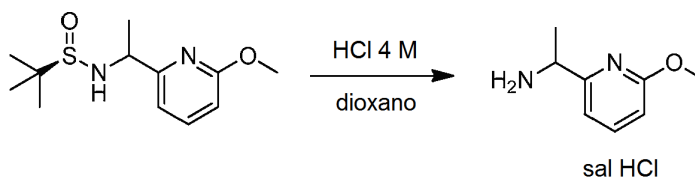
A una suspensión agitada de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,0 g, 8,3 mmol) y Cs_2CO_3 (4,0 g, 12 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota una solución de 6-metoxipicolinaldehído en DCM (1,1 ml, 9,1 mmol, en 3 ml de DCM). Después, la solución se agitó a ta durante 5 h. El sólido se retiró por filtración, y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Intermedio 13A (1,9 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro transparente. LC-MS (ESI) m/z : 241,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,59 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

Intermedio 13B: (R)-N-(1-(6-Metoxipiridin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



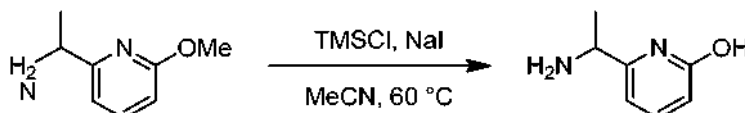
A una solución del Intermedio 13A (0,65 g, 2,7 mmol) en THF (6 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF, 2,9 ml, 4,1 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en una atmósfera de argón de 0 °C a ta durante 2 h. Se enfrió a 0 °C, y se añadió cuidadosamente una solución NH_4Cl . La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Intermedio 13B (0,58 g, 83 %) en forma de una mezcla de dos diastereómeros en forma de un aceite incoloro transparente. LC-MS (ESI) m/z : 257,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,53 (dt, J = 8,3, 7,1 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,83 (d a, J = 4,6 Hz, NH) 4,59-4,44 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

Intermedio 13C: Sal 1-(6-Metoxipiridin-2-il)etanamina HCl



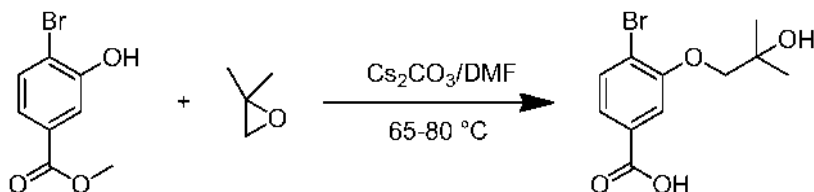
A una solución del Intermedio 13B (0,58, 2,3 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 2,8 ml, 11 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 13C (0,52 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 153,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 13:



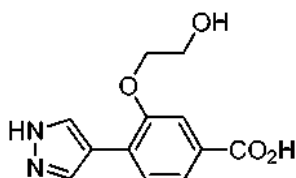
A una solución del Intermedio 13C (0,046 g, 0,30 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadieron yoduro sódico (0,27 g, 1,8 mmol) y TMSCl (0,19 ml, 1,5 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el producto en bruto del Intermedio 13 (41 mg, 100 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. LC-MS (ESI) m/z : 139,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 14: Ácido 4-bromo-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzoico

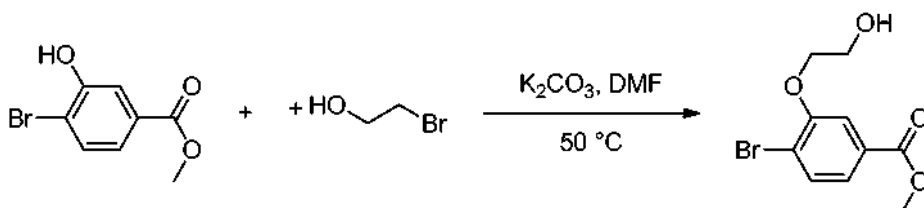


- 5 A una solución de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (0,20 g, 0,87 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (0,34 g, 1,0 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (0,40 ml, 4,5 mmol) a ta. La mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el éster como el producto secundario (100 mg, 38 %). La capa acuosa se acidificó con HCl y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para proporcionar el Intermedio 14 (0,15 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 271,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,93 -3,76 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).

Intermedio 15: Ácido 3-(2-hidroxietoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico

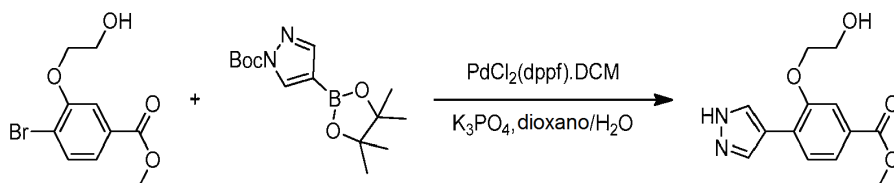


Intermedio 15A: 4-Bromo-3-(2-hidroxietoxi)benzoato de metilo



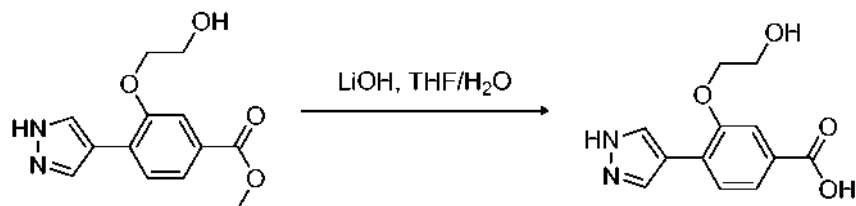
A una solución de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (0,16 g, 0,69 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron K_2CO_3 (0,14 g, 1,0 mmol) y 2-bromoetanol (0,15 ml, 2,0 mmol) a ta. La reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las dos capas se separaron. La solución de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Intermedio 15A (0,20 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z : 275,0/277,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 15B: 3-(2-hidroxietoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



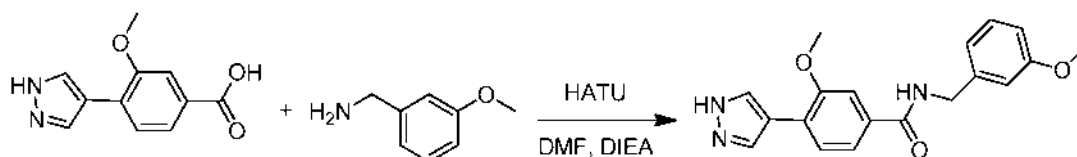
A una solución de 4-bromo-3-(2-hidroxietoxi)benzoato de metilo (0,10 g, 0,33 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,12 g, 0,39 mmol), K_3PO_4 (0,11 g, 0,65 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (24 mg, 0,033 mmol) y agua (0,5 ml) a ta. La reacción se purgó con N_2 , y después se calentó con microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el intermedio 15B (55 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z : 263,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,41 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,64 -7,49 (m, 2H), 5,04 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,86 (s, 5H).

Intermedio 15:



- 5 A una solución del Intermedio 15B (55 mg, 0,21 mmol) en THF (5 ml) y agua (1 ml) se le añadió LiOH (25 mg, 1,1 mmol) a ta. La reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 2 h. La reacción se acidificó con HCl (1,0 N). El disolvente se retiró, y el residuo se secó al vacío para dar el Intermedio 15 (52 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 249,1 [M+H]⁺.

- 10 Ejemplo 1: 3-Metoxi-N-(3-metoxibencil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

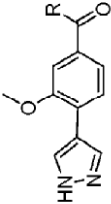
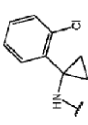
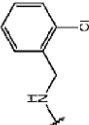
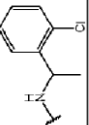
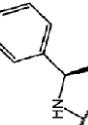
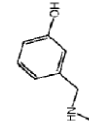
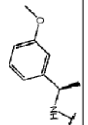


- 15 A una solución del Intermedio 1 (20 mg, 0,092 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron (3-metoxifenil)metanamina (25,1 mg, 0,183 mmol), DIEA (0,016 ml, 0,092 mmol) y HATU (41,8 mg, 0,110 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar 15,1 mg (48 %) del Ejemplo 1. LCMS (ESI) m/z: 338,10 (M+H)⁺; RMN¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,99 (s a, 1H), 9,02 (s a, 1H), 8,41 -7,96 (m, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,19 (m, 1H), 6,89 (s a, 2H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,47 (s a, 2H), 3,93 (s a, 3H), 3,73 (s a, 3H). TR de HPLC analítica = 1,47 min (Método E), 1,51 min (Método F).
- 20

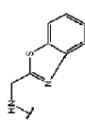
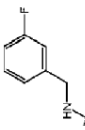
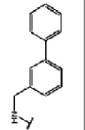
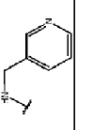
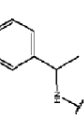
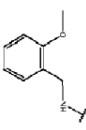
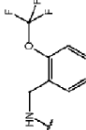
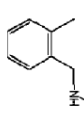
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 1 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 acoplado el Intermedio 1 con la amina apropiada. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 1, tales como HATU, T₃P, BOP, PyBop, EDC/HOBt.

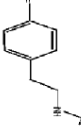
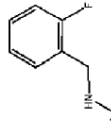
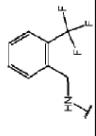
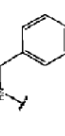
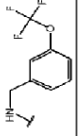
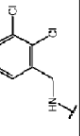
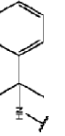
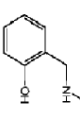
25

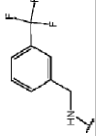
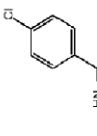
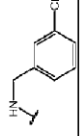
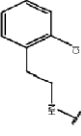
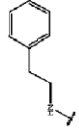
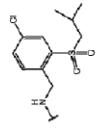
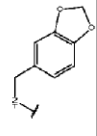
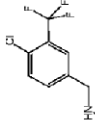
Tabla 1

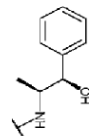
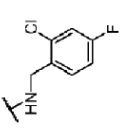
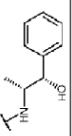
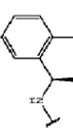
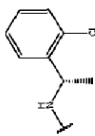
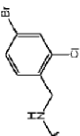
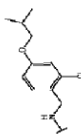
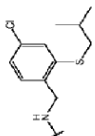
						
Ej. N.º	R	Nombre	LCMS [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min)	RMN ¹ H	
2		<i>N</i> -(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	368,0	E: 1,58 F: 1,61	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (s a, 2H), 3,90 (s a, 3H), 1,27 (s a, 2H), 1,15 (s a, 2H)	
3		<i>N</i> -(2-clorobencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	342,1	A: 7,77 B: 7,22	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,89 (1 H, s a), 8,94 (1 H, t, J = 5,77 Hz), 8,15 (1 H, s a), 7,98 (1 H, s a), 7,68 (1 H, d, J = 7,78 Hz), 7,45 - 7,56 (2 H, m), 7,36 - 7,41 (1 H, m), 7,14 - 7,33 (3 H, m), 4,50 (2 H, d, J = 5,77 Hz), 3,88 (3 H, s)	
4		(+/-)- <i>N</i> -(1-(2-clorofenil)etil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	356,1	A: 8,60 B: 7,92	(400 MHz, acetona-d ₆) δ ppm 8,00 (3 H, s a), 7,60 (1 H, d, J = 7,83 Hz), 7,49 (2 H, td, J = 3,79, 1,77 Hz), 7,46 (1 H, dd, J = 7,96, 1,64 Hz), 7,28 (1 H, dd, J = 7,83, 1,52 Hz), 7,08 - 7,23 (2 H, m), 5,51 (1 H, t, J = 7,20 Hz), 3,85 (3 H, s), 1,42 (3 H, d, J = 7,07 Hz)	
5		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-hidroxifenil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	338,0	E: 1,30 F: 1,26	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 8,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,39 (s a, 2H), 7,32 (s a, 2H), 7,23 (s a, 1H), 5,09 (s a, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,94 (s a, 3H), 3,78 - 3,60 (m, 2H)	
6		<i>N</i> -(3-hidroxibencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	324,1	E: 1,20 F: 1,24	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,99 (s a, 1H), 8,35 - 7,98 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,73 (s a, 2H), 6,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,42 (s a, 2H), 3,94 (s a, 3H)	
7		(<i>R</i>)-3-metoxi- <i>N</i> -(1-(3-metoxifenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,1	E: 1,58 F: 1,61	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 8,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (s a, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 6,96 (s a, 2H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,16 (s a, 1H), 3,94 (s a, 3H), 3,74 (s a, 3H), 1,48 (d, J = 2,8 Hz, 3H)	

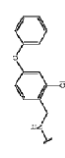
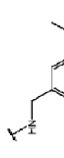
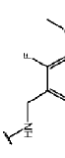
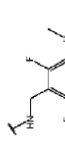
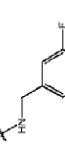
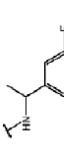
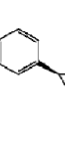
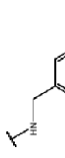
8		3-((3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamido)methyl)benzoato de metilo	366,1	E: 1,47 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,94 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 4,55 (s a, 2H), 3,94 (s a, 3H), 3,84 (s a, 3H)
9		3-metoxi-N-((2-feniltiazol-4-il)methyl)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	391,1	A: 7,47 B: 6,98	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,02 (1 H, s), 8,06 (2 H, s), 7,88 (1 H, d, J = 2,27 Hz), 7,86 (1 H, s), 7,67 (1 H, d, J = 8,08 Hz), 7,53 (1 H, s), 7,49 (1 H, d, J = 7,83 Hz), 7,44 (1 H, s), 7,41 (3 H, d, J = 8,84 Hz), 4,58 (2 H, d, J = 5,81 Hz), 3,88 (3 H, s)
10		3-metoxi-N-(2-morfolino-1-feniletill)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	407,1	E: 1,16 F: 1,52	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s a, 1H), 8,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,16 (s a, 2H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,28 (s a, 1H), 3,95 (s a, 3H), 3,56 (s a, 4H), 2,87 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,54 (s a, 3H), 2,47 (s a, 2H)
11		(2-(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamido)-2-feniletill)carbomato de <i>terc</i> -butilo	437,2	E: 1,60 F: 1,63	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 8,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 1,34 (s, 9H)
12		N-(2-amino-1-feniletill)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	337,1	E: 1,02 F: 1,05	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,02 (s a, 1H), 8,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,81 (s a, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 4H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 5,40 - 5,30 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,31 - 3,19 (m, 2H)
13		3-metoxi-N-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-feniletill)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	420,2	E: 1,04 F: 1,14	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,01 (s a, 1H), 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,35 - 7,98 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,25 (td, J = 8,8, 5,5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,86 (dd, J = 12,7, 9,9 Hz, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 4H), 2,41 - 2,16 (m, 4H), 2,13 (s, 3H)
14		3-metoxi-N-(1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etill)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	391,2	E: 1,02 F: 1,15	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 6H), 7,23 (dc, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (dt, J = 12,8, 5,3 Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 2,53 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,41 - 2,32 (m, 2H), 1,65 (s a, 4H)
15		3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-ilmetil)benzamida	309,1	C: 1,71 D: 2,67	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,11 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)

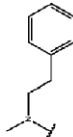
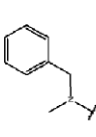
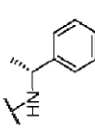
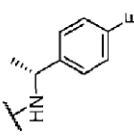
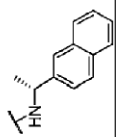
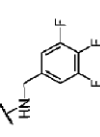
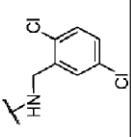
16		<i>N</i> -(benzo[d]thiazol-2-ylmethyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	365,1	C: 2,19 D: 3,29	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,01 (s a, 1H), 9,57 - 9,41 (m, 1H), 8,33 - 8,02 (m, 3H), 7,98 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 4,90 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)
17		<i>N</i> -(3-fluorobenzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	326,2	C: 2,16 D: 3,18	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,06 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
18		<i>N</i> -([1,1'-bifenil]-3-ylmethyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	384,2	C: 2,70 D: 3,78	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 9,07 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 - 7,93 (m, 2H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,46 (dt, J = 15,9, 7,6 Hz, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
19		3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)- <i>N</i> -(pyridin-3-ylmethyl)benzamide	309,1	C: 1,63 D: 2,48	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,96 (s a, 1H), 9,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,32 - 7,99 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
20		3-methoxy- <i>N</i> -(1-phenylethyl)-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	322,2	C: 2,16 D: 3,25	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 8,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,21 (quin, J = 7,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
21		3-methoxy- <i>N</i> -(2-methoxybenzyl)-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	338,2	C: 2,20	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 8,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
22		3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)- <i>N</i> -(2-(trifluoromethoxy)benzyl)benzamide	392,2	C: 2,53 D: 3,55	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,03 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 4,58 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
23		3-methoxy- <i>N</i> -(2-methylbenzyl)-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	322,2	C: 2,28 D: 3,30	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,85 (s a, 1H), 8,89 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 3H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)

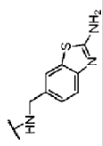
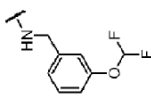
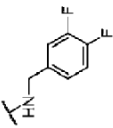
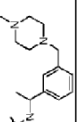
24		<i>N</i> -(4-fluorofenil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	340,2	C: 2,17 D: 3,33	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,96 (s a, 1H), 8,53 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,4, 5,6 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H)
25		<i>N</i> -(2-fluorobencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	326,2	C: 2,19 D: 3,12	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,01 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
26		3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)- <i>N</i> -(2-(trifluorometil)bencil)benzamida	376,2	C: 2,38 D: 3,52	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 9,10 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)
27		<i>N</i> -bencil-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	308,2	C: 1,98 D: 3,10	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,03 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
28		3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)- <i>N</i> -(3-(trifluorometoxi)bencil)benzamida	392,2	C: 2,55 D: 3,61	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,10 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
29		<i>N</i> -(2,3-diclorobencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	376,1	C: 2,53 D: 3,60	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 9,09 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (ddd, J = 7,6, 5,8, 1,8 Hz, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 4,60 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)
30		3-metoxi- <i>N</i> -(2-fenilpropan-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	336,2	C: 2,41 D: 3,37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,46 - 12,40 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,70 (s, 6H)
31		<i>N</i> -(2-hidroxibencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	324,2	C: 1,87 D: 2,97	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)

32		3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)-N-(3-(trifluoromethyl)benzyl)benzamide	376,2	C: 2,39 D: 3,54	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
33		N-(4-chlorobenzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	342,5	C: 2,24 D: 3,38	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 9,24 - 8,92 (m, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
34		N-(3-chlorobenzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	342,5	C: 2,23 D: 3,36	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
35		N-(2-chlorofenyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	356,2	C: 2,29 D: 3,51	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,96 (s a, 1H), 8,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,57 - 3,49 (m, 2H), 3,00 (t, J = 7,3 Hz, 2H)
36		3-methoxy-N-fenil-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	322,2	C: 2,14 D: 3,27	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,96 (s a, 1H), 8,55 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,28 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H)
37		N-(4-chloro-2-(isobutylsulfonyl)benzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	462,2	A: 8,88 B: 8,15	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,25 (t, J = 5,90 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,89 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,41, 2,38 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,03, 1,76 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,77 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,52 (d, J = 6,53 Hz, 2H), 2,14 - 2,24 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,78 Hz, 6H)
38		N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	352,2	C: 1,90 D: 2,97	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 8,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,85 (m, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,41 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H)
39		N-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	410,2	C: 2,65 D: 3,72	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 9,14 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)

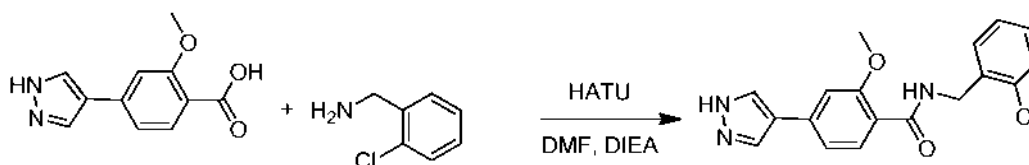
40		<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-metoksi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	352,20	E: 1,25 F: 1,27	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 8,20 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,03 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 4H), 7,31 (s a, 2H), 7,20 (s a, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,15 (s a, 1H), 3,92 (s a, 3H), 1,11 (d, J = 3,0 Hz, 3H)
41		<i>N</i> -(2-cloro-4-fluorobencil)-3-metoksi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	360,10	E: 1,54 F: 1,55	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,00 (s a, 1H), 9,05 (s a, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,52 (s a, 2H), 3,94 (s a, 3H)
42		<i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-metoksi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	352,20	E: 1,26 F: 1,27	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,94 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,75 - 7,62 (m, 1H), 7,53 - 7,36 (m, 4H), 7,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 5,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,24 - 4,10 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
43		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-(2-clorofenil)etil)-3-metoksi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	356,2	A: 9,39 B: 9,81	(400 MHz, MeOD-CDCl ₃) δ ppm 8,70 (d, J = 7,28 Hz, 1H) 8,09 (s, 2H) 7,67 (d, J = 8,03 Hz, 1H) 7,47 - 7,56 (m, 3H) 7,38 (dd, J = 7,78, 1,51 Hz, 1H) 7,28 (td, J = 7,53, 1,25 Hz, 1H) 7,22 (td, J = 7,53, 1,76 Hz, 1H) 5,56 - 5,64 (m, 1H) 3,99 (s, 3H) 1,58 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
44		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(2-clorofenil)etil)-3-metoksi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	356,2	A: 9,39 B: 9,83	(400 MHz, MeOD-CDCl ₃) δ ppm 8,10 (s, 2H) 7,68 (d, J = 8,03 Hz, 1H) 7,47 - 7,57 (m, 3H) 7,38 (dd, J = 7,78, 1,25 Hz, 1H) 7,29 (td, J = 7,53, 1,51 Hz, 1H) 7,22 (td, J = 7,65, 1,76 Hz, 1H) 5,55 - 5,63 (m, 1H) 3,99 (s, 3H) 1,57 (d, J = 7,03 Hz, 3H)
45		<i>N</i> -(4-bromo-2-clorobencil)-3-metoksi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	422,1	A: 9,32 B: 8,52	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,05 (1H, s), 8,14 (2H, s a), 7,70 - 7,83 (2H, m), 7,51 - 7,69 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,28 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,52 Hz), 3,95 (3H, s)
46		<i>N</i> -(2-cloro-4-isobutoxibencil)-3-metoksi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	414,3	A: 10,4 B: 9,26	(400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ ppm 8,22 (s, 2H) 7,52 - 7,60 (m, 2H) 7,39 (d, J = 8,53 Hz, 1H) 7,28 (dd, J = 8,03, 1,51 Hz, 1H) 6,96 (d, J = 2,51 Hz, 1H) 6,80 (dd, J = 8,53, 2,51 Hz, 1H) 6,61 (t, J = 5,65 Hz, 1H) 4,67 (d, J = 5,77 Hz, 2H) 3,98 (s, 3H) 3,70 (d, J = 6,53 Hz, 2H) 2,05 - 2,14 (m, 1H) 1,01 (d, J = 6,53 Hz, 6H)
47		<i>N</i> -(4-cloro-2-(isobutilitio)bencil)-3-metoksi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	430,2	A: 10,5 B: 9,40	(400 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm 8,97 (t, J = 5,77 Hz, 1H) 8,15 (s, 2H) 7,75 (d, J = 8,03 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 1,51 Hz, 1H) 7,55 (dd, J = 8,03, 1,51 Hz, 1H) 7,38 (d, J = 1,51 Hz, 1H) 7,23 - 7,29 (m, 2H) 4,49 (d, J = 5,77 Hz, 2H) 3,95 (s, 3H) 2,96 (d, J = 6,78 Hz, 2H) 1,86 (dt, J = 13,36, 6,74 Hz, 1H) 1,04 (d, J = 6,78 Hz, 6H)

48		<i>N</i> -(2-chloro-4-phenoxibenzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	434,2	A: 9,58 B: 8,70	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,05(s, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,76 (d, J = 7,78 Hz, 1 H), 7,54 - 7,59 (m, 2 H), 7,38 - 7,47 (m, 3 H), 7,04 - 7,26 (m, 5 H), 4,54 (d, J = 5,77 Hz, 2 H), 3,95 (s, 3 H)
49		<i>N</i> -(2-fluoro-5-methoxybenzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	356,10	E: 1,33 F: 1,40	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 8,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,12 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 6,1, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,70 (s, 3H)
50		<i>N</i> -(2,4-difluoro-3-methoxybenzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	374,10	E: 1,39 F: 1,45	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 8,99 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,10 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,93 (s, 3H)
51		<i>N</i> -(2,6-difluoro-3-methoxybenzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	374,15	E: 1,31 F: 1,38	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 8,84 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (td, J = 9,4, 5,2 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 3H)
52		<i>N</i> -(3,5-difluorobenzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	344,20	E: 1,39 F: 1,45	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 9,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (tt, J = 9,4, 2,3 Hz, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)
67		(+/-)- <i>N</i> -(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	358,10	E: 1,49 F: 1,55	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 8,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 3H), 5,20 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
68		(+/-)-3-methoxy- <i>N</i> -(trans-2-phenylcyclopropyl)-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	334,5	C: 2,15 D: 3,34	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 8,66 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,12 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,03 (dd, J = 7,6, 3,7 Hz, 1H), 2,11 (ddd, J = 9,2, 6,0, 3,4 Hz, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 1H), 1,29 - 1,21 (m, 1H)
69		<i>N</i> -(2,5-difluorobenzyl)-3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	344,15	E: 1,42 F: 1,45	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,03 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H)

70		3-metoksi-N-metil-N-fenetil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	336,2	C: 2,30 D: 3,40	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08 (s a, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,43 - 7,14 (m, 4H), 7,10 - 6,63 (m, 3H), 3,86 (s a, 3H), 3,68 (s a, 1H), 3,48 (s a, 1H), 3,05 - 2,78 (m, 5H)
71		N-bencil-3-metoksi-N-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	322,1	C: 2,30 D: 3,38	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,65 - 12,05 (m, 1H), 8,08 (s a, 2H), 7,67 (s a, 1H), 7,46 - 7,18 (m, 5H), 7,17 - 6,93 (m, 2H), 4,87 - 4,41 (m, 2H), 3,75 (s a, 3H), 2,91 (s a, 3H)
72		(R)-3-metoksi-N-(1-feniletil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	322,20	E: 1,43 F: 1,46	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 8,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,36 - 7,98 (a, 2H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,21 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
73		(R)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	340,15	E: 1,48 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 8,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,27 - 7,09 (m, 2H), 5,20 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
74		(R)-3-metoksi-N-(1-(naftalen-2-il)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	372,20	E: 1,69 F: 1,71	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 8,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 4H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 5,38 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,62 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
75		3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(3,4,5-trifluorobencil)benzamida	362,10	E: 1,52 F: 1,54	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s a, 1H), 9,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8, 6,9 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)
76		N-(2,5-diclorobencil)-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	376,10	E: 1,64 F: 1,66	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s a, 1H), 9,07 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,15 (s a, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)

77		<i>N</i> -((2-aminobenzod[e]tiazol-6-il)methyl)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	380,10	E: 1,02 F: 1,14	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 9,00 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 11,8, 1,4 Hz, 2H), 7,54 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
78		<i>N</i> -(3-(difluorometoxi)bencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	374,15	E: 1,47 F: 1,49	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,19 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
79		<i>N</i> -(3,4-difluorobencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	344,15	E: 1,44 F: 1,46	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,99 (s a, 1H), 9,07 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,19 (ddd, J = 6,2, 4,1, 2,1 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
80		<i>N</i> -(2,6-difluoro-3-metilbencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	358,20	E: 1,51 F: 1,54	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,97 (s a, 1H), 8,82 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,00 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)
81		(+/-)-3-metoxi- <i>N</i> -(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)methyl)fenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	434,30	E: 1,01 F: 1,16	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 4,0, 2,6 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 5,20 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,47 - 2,18 (m, 8H), 2,12 (s, 3H), 1,89 (s, 2H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
82		<i>N</i> -(2-cloro-5-fluorobencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	360,15	E: 1,52 F: 1,55	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,00 (s a, 1H), 9,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,16 (s a, 2H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)

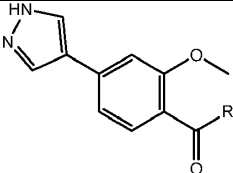
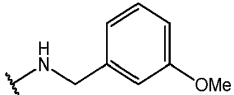
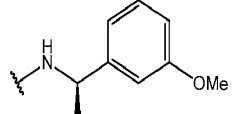
Ejemplo 53: *N*-(2-Clorobencil)-2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



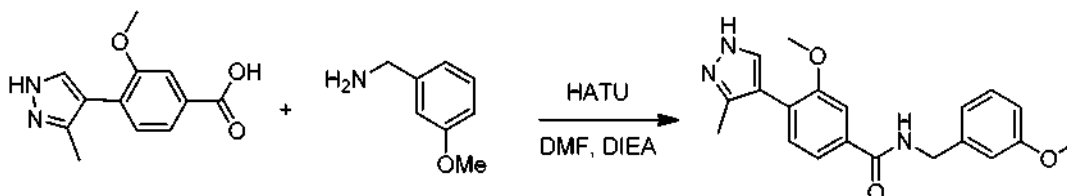
El Ejemplo 53 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 2 y reemplazando (3-metoxifenil)metanamina con (2-clorofenil)metanamina. LCMS (ESI) m/z : 342,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,63 (1 H, s), 8,13 (2H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,03 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 7,65, 1,63 Hz), 7,16 -7,34 (5 H, m), 4,50 (2H, d, J = 6,02 Hz), 3,93 (3 H, s). TR de HPLC analítica = 7,97 min (Método A), 7,21 min (Método B).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 2 se fabricaron usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53 acoplado el Intermedio 2 con las aminas apropiadas. Pueden usarse diversos reactivos de acoplamiento distintos del descrito en el Ejemplo 1, tales como HATU, T3P, BOP, PyBop, EDC/HOBt.

Tabla 2

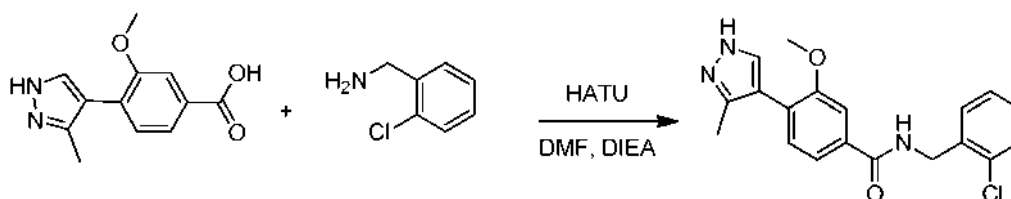
					
Ej. N.º	R	Nombre	LCMS $[M+H]^+$	Método de HPLC, TR (min)	RMN 1H
54		2-metoxi- <i>N</i> -(3-metoxibencil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	338,10	E: 1,35 F: 1,40	(500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,02 (s a, 1H), 8,60 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,30 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,74 (s, 3H)
55		(<i>R</i>)-2-metoxi- <i>N</i> -(1-(3-metoxifenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,15	E: 1,46 F: 1,51	(500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,03 (s a, 1H), 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 2H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 5,11 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

Ejemplo 56: 3-Metoxi-*N*-(3-metoxibencil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida



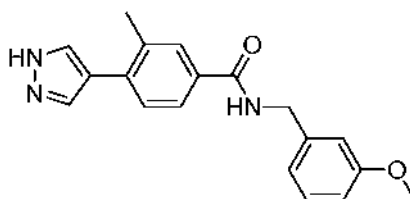
El Ejemplo 56 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 3. LCMS (ESI) m/z : 352,20 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,06 (s a, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,59 -7,50 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s a, 2H), 6,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,49 (s a, 2H), 3,85 (s a, 3H), 3,75 (s a, 3H), 2,24 (s a, 3H). TR de HPLC analítica = 1,31 min (Método E), 1,38 min (Método F).

Ejemplo 57: *N*-(2-Clorobencil)-3-metoxi-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida

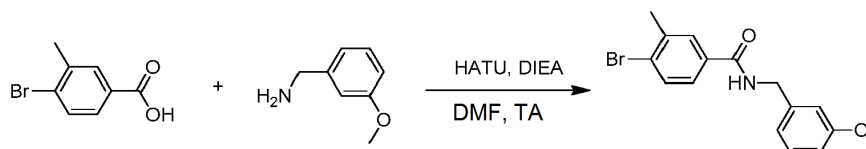


El Ejemplo 57 se hizo usando usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 56. LCMS (ESI) m/z : 356,15 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,65 (s a, 1H), 9,09 (s a, 1H), 7,88 -7,53 (m, 3H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 -7,28 (m, 4H), 4,58 (s a, 2H), 3,86 (s a, 3H), 2,24 (s a, 3H). TR de HPLC analítica = 1,44 min (Método E), 1,52 min (Método F).

Ejemplo 58: *N*-(3-Metoxibencil)-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

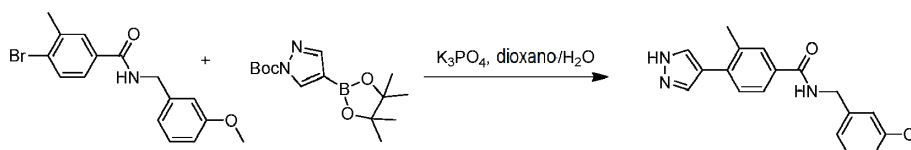


Ejemplo 58A: 4-Bromo-*N*-(3-metoxibencil)-3-metilbenzamida



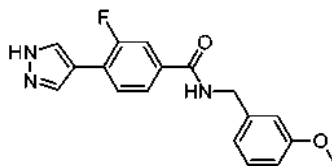
A una solución de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (100 mg, 0,465 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron (3-metoxifenil)metanamina (70,2 mg, 0,512 mmol), DIEA (0,244 ml, 1,395 mmol) y HATU (212 mg, 0,558 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a TA durante 1 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal. El Ejemplo 58A se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (155 mg, 0,464 mmol, rendimiento del 100 %). LCMS (ESI) m/z : 336,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 -7,39 (m, 1H), 7,30 -7,24 (m, 1H), 6,92 (dd, J = 7,6, 0,6 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,84 (dt, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,38 (s a, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 58: *N*-(3-Metoxibencil)-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



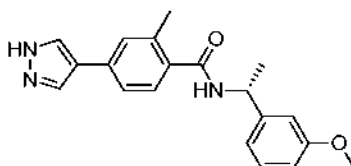
A una solución del Ejemplo 58A (30 mg, 0,090 mmol) en dioxano (1,5 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (31,7 mg, 0,108 mmol), fosfato potásico (0,269 ml, 1 M, 0,269 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1, 1'-bifenil)]paladio (M) (es decir, XPhos-G2-Pd-PreCat, 7,07 mg, 8,98 μ mol) a ta. La reacción se agitó en un vial cerrado herméticamente a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 58 (19,7 mg, rendimiento del 68,3 %). LCMS (ESI) m/z : 322,20 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,05 (s a, 1H), 8,93 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 -6,85 (m, 2H), 6,83 -6,78 (m, 1H), 4,45 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,43 (s, 3H); TR de HPLC analítica = 1,38 min (Método E), 1,37 min (Método F).

Ejemplo 59: 3-Fluoro-*N*-(3-metoxibencil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



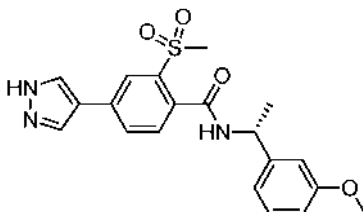
5 El Ejemplo 59 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 58 reemplazando ácido 4-bromo-3-metilbenzoico con ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico en el Ejemplo 58A. LCMS (ESI) m/z : 326,15 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,20 (s a, 1H), 9,07 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,15 (s a, 2H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80-7,72 (m, 2H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H); TR de HPLC analítica = 1,39 min (Método E), 1,38 min (Método F).

10 Ejemplo 60: (R)-*N*-(1-(3-Metoxifenil)etil)-2-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



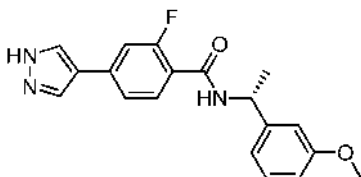
15 El Ejemplo 60 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 58 reemplazando ácido 4-bromo-3-metilbenzoico con ácido 4-bromo-2-metilbenzoico, y reemplazando (3-metoxifenil)metanamina con (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina en el Ejemplo 58A. LCMS (ESI) m/z : 336,15 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,98 (s a, 1H), 8,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 1H), 5,11 (quin, J = 7,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H); TR de HPLC analítica = 1,38 min (Método E), 1,44 min (Método F).

Ejemplo 61: (R)-*N*-(1-(3-Metoxifenil)etil)-2-(metilsulfonyl)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



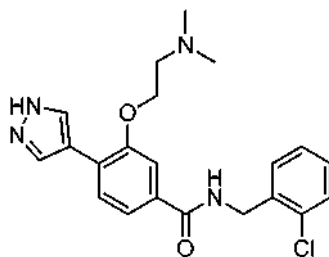
25 El Ejemplo 61 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 58 reemplazando ácido 4-bromo-3-metilbenzoico con ácido 4-bromo-2-(metilsulfonyl)benzoico, y reemplazando (3-metoxifenil)metanamina con (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina en el Ejemplo 58A. LCMS (ESI) m/z : 400,20 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,15 (s a, 1H), 9,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,39 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 8,00 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,1/2,1 Hz, 1H), 5,12 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,9 Hz, 3H); TR de HPLC analítica = 1,35 min (Método E), 1,33 min (Método F).

35 Ejemplo 62: (R)-2-Fluoro-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

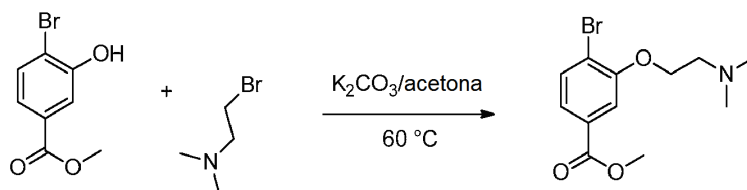


40 El Ejemplo 62 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 58 reemplazando ácido 4-bromo-3-metilbenzoico con ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico, y reemplazando (3-metoxifenil)metanamina con (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina en el Ejemplo 58A. LCMS (ESI) m/z : 340,20 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13,07 (s a, 1H), 8,62 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,61-7,47 (m, 3H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,1/2,1 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H); TR de HPLC analítica = 1,50 min (Método E), 1,49 min (Método F).

Ejemplo 63: *N*-(2-Clorobencil)-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

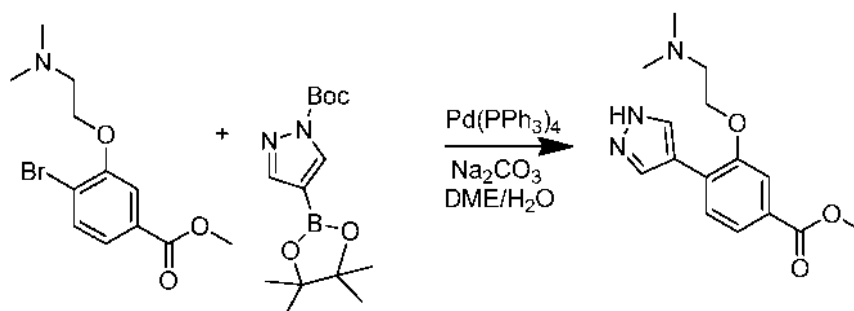


5 Ejemplo 63A: 4-Bromo-3-(2-(dimetilamino)etoxi)benzoato de metilo



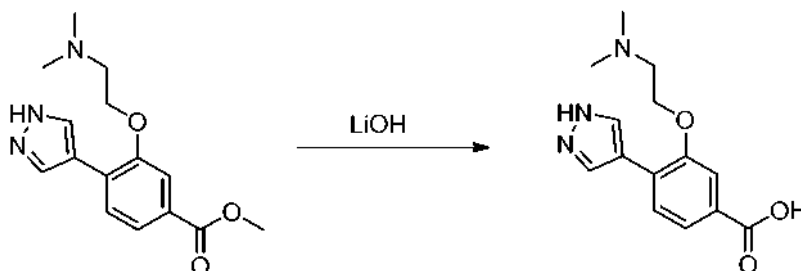
10 Se disolvió 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (0,50 g, 2,164 mmol) en acetona (20 ml). Se añadió carbonato potásico (0,598 g, 4,33 mmol), seguido de la adición de 2-bromo-*N,N*-dimetiletanamina (0,494 g, 3,25 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C en una atmósfera de argón durante 6 h. El disolvente se retiró. Se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Ejemplo 63A (145 mg, rendimiento del 22 %) en forma de un aceite de color pardo. LCMS (ESI) *m/z*: 302,0/304,0 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 63B: 3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzoato de metilo



20 A una solución del Ejemplo 63A (163 mg, 0,54 mmol) en DME (10 ml) y agua (2,5 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (359 mg, 1,22 mmol), Na₂CO₃ (172 mg, 1,62 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (62 mg, 0,054 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se enfrió y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Ejemplo 63B (115 mg, rendimiento del 74 %). LCMS (ESI) *m/z*: 290,2 [M+H]⁺.

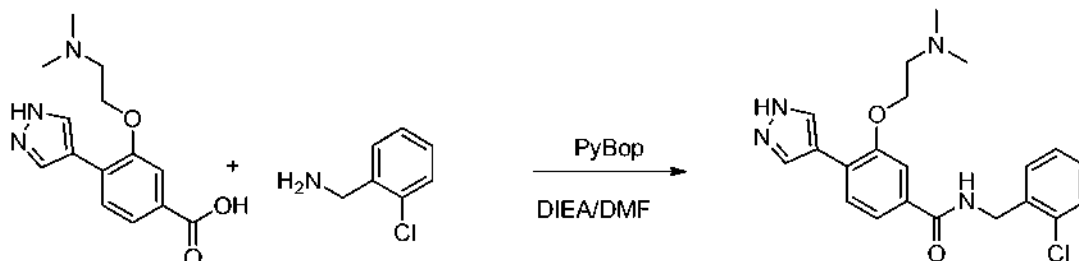
Ejemplo 63C: Ácido 3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzoico



30 El Ejemplo 63B (115 mg, 0,397 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió hidróxido de litio acuoso (1 ml, 2,000 mmol). La reacción se agitó a *ta* en una atmósfera de argón durante una noche. La mayor parte del disolvente se retiró. El residuo se diluyó con agua y se neutralizó con HCl 1,0 N. Después, se concentró y se secó al vacío para

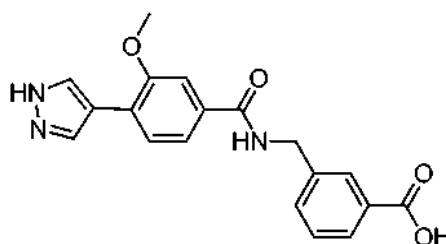
dar un sólido de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z : 276,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63:



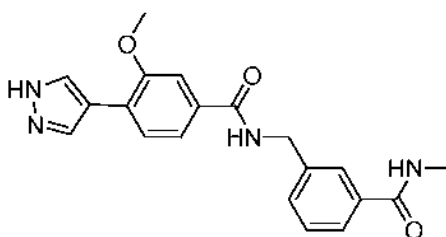
El Ejemplo 63C (0,109 g, 0,397 mmol) se disolvió en DMF, al que se le añadió PyBOP (0,227 g, 0,437 mmol) seguido de adiciones de (2-clorofenil)metanamina (0,112 g, 0,794 mmol) y DIEA (0,2 ml, 1,145 mmol). La mezcla se agitó a ta. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el Ejemplo 63 en forma de un sólido de color blanquecino (90 mg, rendimiento del 44 %). LCMS (ESI) 399,3 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,17 (s, 2 H) 7,73 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,64 (td, J = 8,28, 1,51 Hz, 2 H) 7,41 -7,46 (m, 2 H) 7,27 -7,34 (m, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 4,53 -4,58 (m, 2 H) 3,73 -3,79 (m, 2 H) 3,00 (s, 6 H); TR de HPLC analítica = 4,81 min (Método A), 5,62 min (Método B).

Ejemplo 64: Ácido 3-((3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamido)metil)benzoico



A una solución del Ejemplo 8 (395 mg, 1,081 mmol) en THF (20 ml) y agua (5 ml) se le añadió LiOH (129 mg, 5,41 mmol) a TA. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó el Ejemplo 65 en forma de un sólido de color blanquecino (355 mg, rendimiento del 93 %). LCMS (ESI) 352,15 $[M+H]^+$; (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 2H), 7,47-7,39 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H); TR de HPLC analítica = 1,07 min (Método E), 0,87 min (Método F).

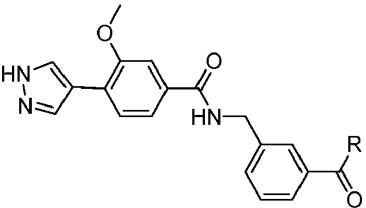
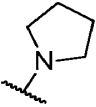
Ejemplo 65: 3-Metoxi-*N*-(3-(metilcarbamoil)bencil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



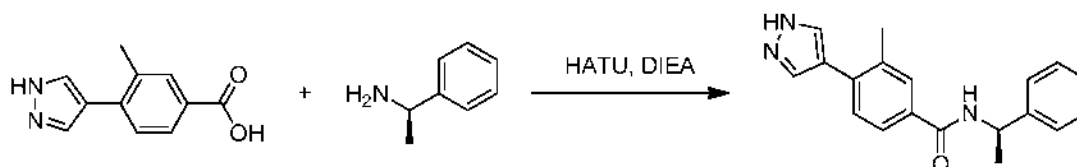
A una solución del Ejemplo 64 (25 mg, 0,071 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron metanamina, sal HCl (9,61 mg, 0,142 mmol), DIEA (0,062 ml, 0,356 mmol) y HATU (32,5 mg, 0,085 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a TA durante 2 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el Ejemplo 65 en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) 365,2 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,70 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,91 (s, 3H); TR de HPLC analítica = 4,92 min (Método A), 5,02 min (Método B).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 3 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 65 acoplando el Ejemplo 64 con las aminas apropiadas.

Tabla 3

					
Ex.	R	Nombre	LCMS [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min)	RMN ¹ H
66		3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(pirrolidin-1-carbonil)bencil)benzamida	405,2	A: 5,72 B: 5,88	(400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,18 (s, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 3H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,05 - 1,82 (m, 4H)
83		3-metoxi-N-(3-((1-metilciclopropil)carbamoil)bencil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	405,25	E: 1,24 F: 1,27	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s a, 1H), 9,06 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 0,78 - 0,71 (m, 2H), 0,65 - 0,56 (m, 2H)

Ejemplo 84: 3-Metil-N-[(1R)-1-feniletíl]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



5

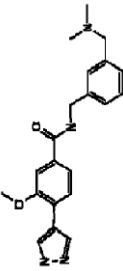
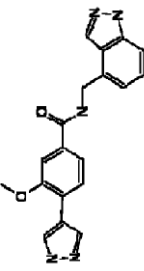
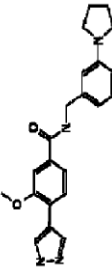
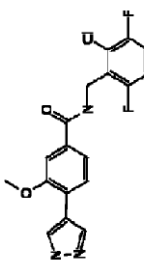
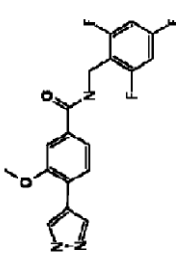
El Ejemplo 84 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 acoplando el Intermedio 4 con (R)-1-feniletanamina. LC-MS (ESI) *m/z*: 306,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (s a, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,17 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,37 min (Método E), 1,43 min (Método F).

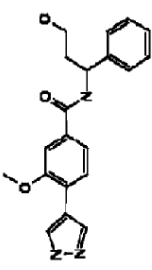
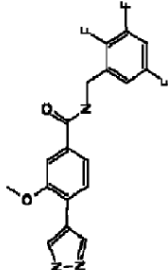
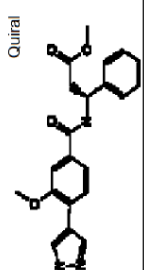
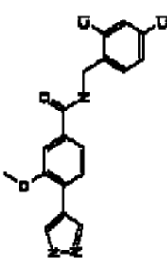
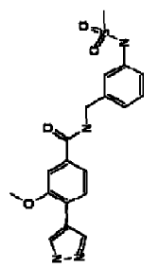
10

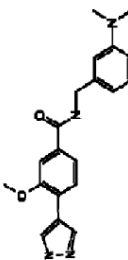
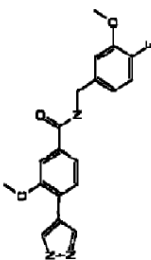
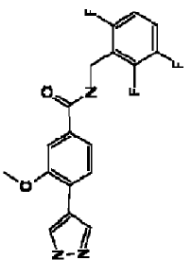
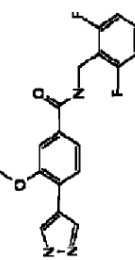
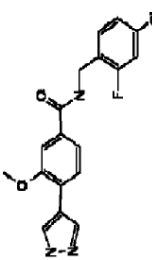
Los Compuestos enumerados en la Tabla 4 se prepararon siguiendo los procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 1 y el Ejemplo 84 usando los intermediarios apropiados descritos o adquiridos a partir de fuentes comerciales. Pueden usarse otros reactivos de acoplamiento, tales como HATU, T3P, BOP, PyBop, y EDC/HOBt distintos del descrito en el Ejemplo 1.

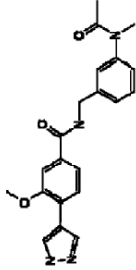
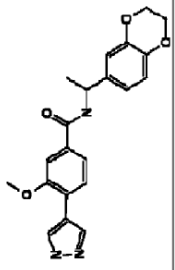
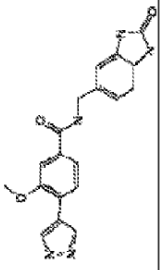
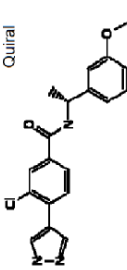
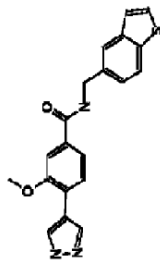
15

Tabla 4

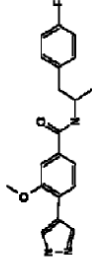
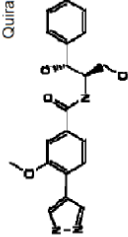
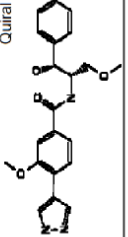
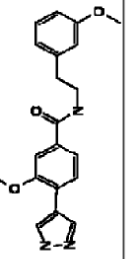
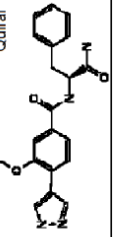
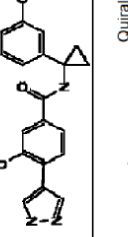
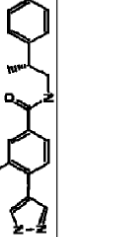
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min)	RMN ¹ H (δ, ppm)
85		N-((3-((dimetilamino)metil)fenil)metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	365,2	E: 1,03 F: 1,06	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,67 (s, a, 1H), 9,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 3H), 7,39 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,74 (d, J = 4,1 Hz, 6H)
86		N-(1H-indazol-4-ilmetil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	348,20	E: 1,14 F: 1,16	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,09 (s, a, 1H), 9,11 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H)
87		3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-((3-(pirrolidin-1-il)fenil)metil)benzamida	377,25	E: 1,14 F: 1,70	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s, a, 1H), 8,94 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,22 (s, a, 1H), 8,04 (s, a, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,21 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 2,00 - 1,93 (m, 4H)
88		N-((2-cloro-3,6-difluorofenil)metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	378,1	E: 1,50 F: 1,53	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s, a, 1H), 8,81 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,14 (s, a, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,33 (td, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H)
89		3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-((2,4,6-trifluorofenil)metil)benzamida	362,1	E: 1,44 F: 1,48	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s, a, 1H), 8,86 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, a, 1H), 8,04 (s, a, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H)

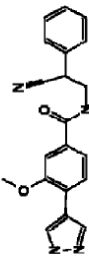
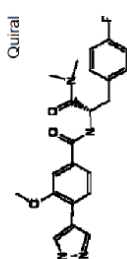
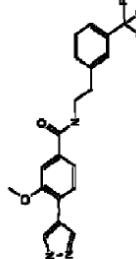
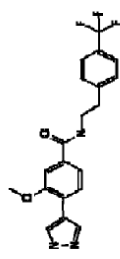
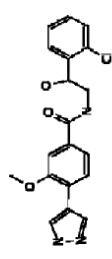
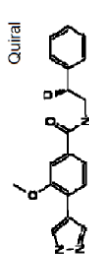
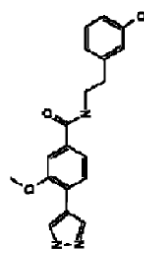
90		<i>N</i> -(3-hidroxi-1-fenilpropil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,2	E: 1,23 F: 1,26	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s a, 1H), 8,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,47 (td, J = 10,5, 6,1 Hz, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,94 (dc, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H)
91		3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-[(2,3,5-trifluorofenil)metil]benzamida	362,1	E: 1,49 F: 1,52	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,00 (s a, 1H), 9,09 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 1H), 4,57 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)
92		(3 <i>R</i>)-3-[[3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido]-3-fenilpropanoato de metilo	380,2	E: 1,41 F: 1,44	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,99 (s a, 1H), 8,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 5,57 - 5,43 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 1H)
93		<i>N</i> [(2,4-diclorofenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	376,1	E: 1,69 F: 1,72	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,00 (s a, 1H), 9,06 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,16 (s a, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)
94		<i>N</i> [(3-metanosulfonamidofenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	401,2	E: 1,17 F: 1,19	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H), 9,03 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,96 (s, 3H)

95		<i>N</i> -[(3-(dimetilamino) fenil)metil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	351,3	E: 1,02 F: 1,48	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s a, 1H), 8,95 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,67 - 6,59 (m, 2H), 4,45 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,89 (s, 6H)
96		<i>N</i> -[(4-(4-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	356,2	E: 1,34 F: 1,40	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,00 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,92 - 6,84 (m, J = 7,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H)
97		3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)- <i>N</i> -[(2,3,6-trifluorofenil)metil]benzamidă	362,0	E: 1,42 F: 1,45	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s a, 1H), 8,94 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 3H), 7,15 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H)
98		<i>N</i> -[(2,6-difluorofenil)metil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	344,1	E: 1,37 F: 1,41	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,96 (s a, 1H), 8,84 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 4,53 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H)
99		<i>N</i> -[(4-(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	360,0	E: 1,58 F: 1,60	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 9,02 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H)

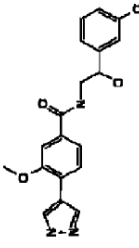
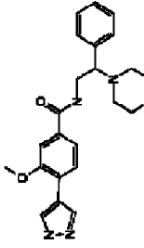
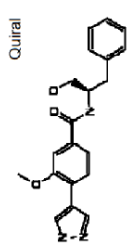
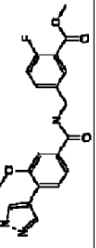
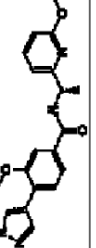
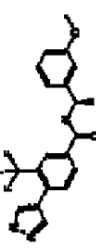
100		3-metoxi-N-[(3-(N-metilacetamido)fenil]metil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	379,1	E: 1,13 F: 1,17	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,06 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,32 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,16 (s a, 3H), 1,79 (s a, 3H)
101		N-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	380,2	E: 1,40 F: 1,42	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,95 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
102		3-metoxi-N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il)metil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	364,2	E: 0,94 F: 0,98	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,96 (s a, 1H), 10,51 (s, 2H), 8,97 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H)
103		3-cloro-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	356,1	E: 1,57 F: 1,57	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,18 (s a, 1H), 8,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 5,14 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
104		N-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	364,1	E: 1,58 F: 1,59	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,94 (s a, 1H), 9,08 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H)

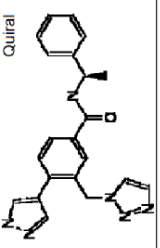
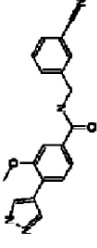
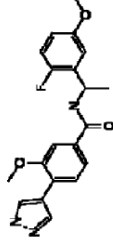
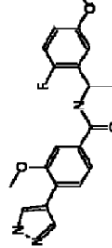
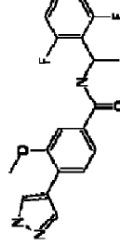
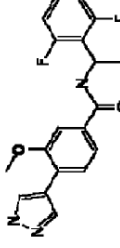
105		N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	360,1	E: 1,48 F: 1,51	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,74 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,24 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H)
106		N-[(1R)-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	364,2	E: 1,42 F: 1,45	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,15 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,17 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
107		N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	336,2	E: 1,47 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,14 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
108		3-([3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido)metil benzoato de metilo	350,1	A: 6,83 B: 6,17	(400 MHz, cloroformo-d) 11,01 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)
109		2-cloro-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	356,1	E: 1,50 F: 1,52	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,08 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
110		2-fluoro-3-metoksi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	370,2	E: 1,54 F: 1,56	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H)

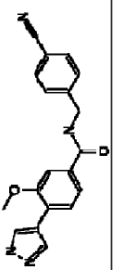
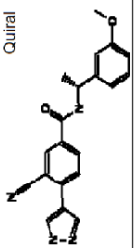
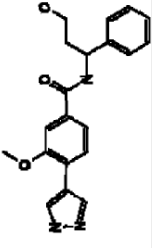
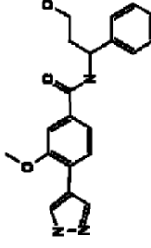
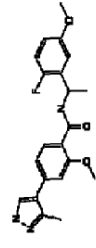
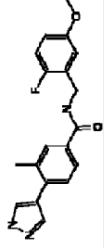
111		<i>N</i> -[1-(4-fluorofenil)propan-2-il]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	354,2	E: 1,42 F: 1,46	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,96 (s a, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,04 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,22 (dt, J = 13,7, 6,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,89 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
112		<i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	368,2	E: 0,95 F: 0,99	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 5,52 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,77 (s a, 1H), 4,20 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 1H)
113		<i>N</i> -[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1-hidroxi-3-metoksi-1-fenilpropan-2-il]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	382,3	E: 1,11 F: 1,16	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 4H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 5,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,88 (s a, 1H), 4,37 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 3,32 - 3,29 (m, 1H), 3,27 (s, 3H)
114		3-metoksi- <i>N</i> -[2-(3-metoksifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,3	E: 1,30 F: 1,34	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 6,80 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,51 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H)
115		(2 <i>S</i>)-2-[[3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido]-3-fenilpropanamida	365,20	E: 1,06 F: 1,10	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,11 (s a, 1H), 4,67 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,14 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,07 - 2,95 (m, 1H)
116		3-metoksi- <i>N</i> -[1-(3-metoksifenil)ciclopropil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	364,2	E: 1,43 F: 1,47	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,15 (s, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (s a, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 1,28 (s, 4H)
117		3-metoksi- <i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-2-fenilpropil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	336,2	E: 1,52 F: 1,57	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,95 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 4H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

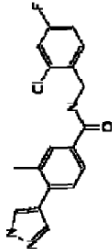
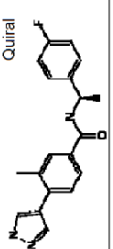
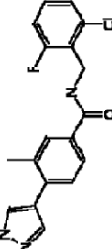
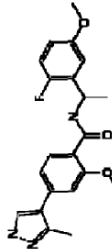
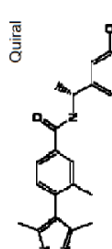
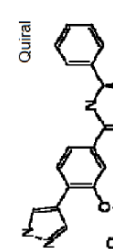
118		N-(2-ciano-2-feniletil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	347,2	E: 1,45 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 4H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 5,15 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H)
119		(2S)-3-(4-fluorofenil)-2-[(3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido}-N,N-dimetilpropanamida	411,3	E: 1,39 F: 1,43	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 5,08 (td, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,11 - 2,96 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,84 (s, 3H)
120		3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]benzamida	390,3	E: 1,65 F: 1,69	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s, 1H), 8,55 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 2,99 (t, J = 7,2 Hz, 2H)
121		3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]benzamida	390,2	E: 1,67 F: 1,71	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 11,0 Hz, 3H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60 - 3,51 (m, J = 6,1 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,7 Hz, 2H)
122		N-[2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	372,2	E: 1,29 F: 1,34	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,58-3,35 (m, 2H)
123		N-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	338,20	E: 1,16 F: 1,20	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,54 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 - 3,35 (m, 2H)
124		N-[2-(3-hidroxifenil)etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	338,2	E: 1,15 F: 1,20	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,95 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 2H), 6,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,49 - 2,47 (m, 1H)

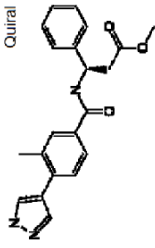
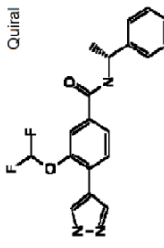
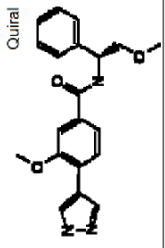
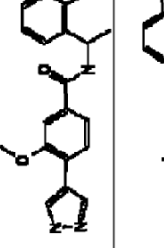
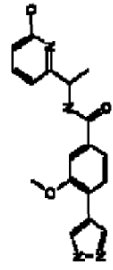
125		3-metoxi-N-[2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	391,3	E: 1,03 F: 1,25	(500 MHz, DMSO-d ₆) 10,10 (s a, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 6H), 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 - 3,74 (m, 1H), 3,07 - 2,95 (m, 2H), 2,09 (s a, 1H), 1,95 (s a, 2H), 1,80 (d, J = 6,3 Hz, 1H)
126		3-metoxi-N-[2-(2-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,2	E: 1,34 F: 1,52	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,47 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 2H)
127		N-[(2S)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	372,2	E: 1,33 F: 1,37	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,13 - 7,99 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 5,70 (s a, 1H), 4,82 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,39 (d, J = 6,6 Hz, 1H)
128		N-[(2S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,2	E: 1,22 F: 1,25	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,96 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 4H), 7,17 (s a, 1H), 4,86 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,53 (s a, 1H), 3,46 (s a, 1H), 2,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,80 (m, 1H)
129		3-metoxi-N-[(2S)-2-fenilpropil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	336,2	E: 1,38 F: 1,57	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,47 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 4H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
130		N-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	338,2	E: 1,05 F: 1,21	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 5,54 (s a, 1H), 4,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,38 - 3,35 (m, 1H)

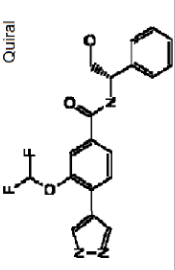
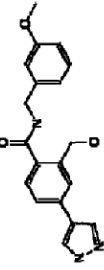
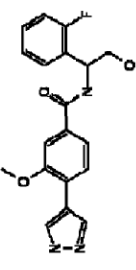
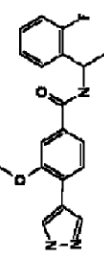
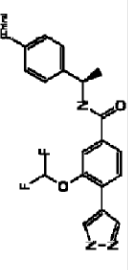
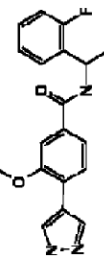
131		N-[2-hidroxi-2-(3-hidroksifenil)etil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	354,3	E: 0.91 F: 0.94	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,94 (s a, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (ddd, J = 8,0, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,70 (dt, J = 7,7, 3,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H)
132		3-metoksi-N-[2-fenil-2-(piperazin-1-il)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	406,2	E: 0.93 F: 1.03	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s a, 1H), 8,33 (d, J = 14,0 Hz, 3H), 8,13 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 3,97 - 3,85 (m, 5H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 3,07 (s a, 4H), 2,67 (s a, 2H), 2,56 (s a, 2H)
133		N-[(2R)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,2	E: 1,11 F: 1,16	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,96 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 4H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 4,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,54 (dt, J = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 13,8, 5,2 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 13,6, 8,9 Hz, 1H)
134		2-fluoro-5-([3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido)metil)benzoato de metilo	384,0	A: 6,75 B: 6,15	(400 MHz, DMSO-d ₆) 9,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,85 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,63 (ddd, J = 8,5, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,9, 8,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
135		3-metoksi-N-[1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	353,2	E: 1.30 F: 1,46	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 7,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,16 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
136		N-[(1R)-1-(3-metoksifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)benzamida	390,2	E: 1.49 F: 1,70	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,85 - 6,77 (m, 1H), 5,16 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

137		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-phenylethyl]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-ylmethyl)benzamide	373,2	E: 1,14 F: 1,35	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,83 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 <i>H</i>), 8,10 (s, 1 <i>H</i>), 8,05 (s, 1 <i>H</i>), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,80 (s, 1 <i>H</i>), 7,77 (s, 1 <i>H</i>), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 <i>H</i>), 7,50 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,41 - 7,36 (m, 2 <i>H</i>), 7,35 - 7,30 (m, 2 <i>H</i>), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 <i>H</i>), 5,78 (s, 2 <i>H</i>), 5,15 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 <i>H</i>), 1,48 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 <i>H</i>)
138		<i>N</i> -[(3-ciano-fenil)metil]-3-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)benzamide	333,2	E: 1,10 F: 1,31	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,12 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1 <i>H</i>), 8,14 (s, 2 <i>H</i>), 7,78 - 7,71 (m, 3 <i>H</i>), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 <i>H</i>), 7,59 - 7,51 (m, 3 <i>H</i>), 4,54 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2 <i>H</i>), 3,94 (s, 3 <i>H</i>)
139		<i>N</i> -[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)benzamide	370,1	A: 7,60 B: 6,80	(400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) 8,09 (s, 2 <i>H</i>), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 7,53 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1 <i>H</i>), 7,29 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,00 (dd, <i>J</i> = 10,3, 8,8 Hz, 1 <i>H</i>), 6,89 (dd, <i>J</i> = 5,9, 3,1 Hz, 1 <i>H</i>), 6,80 - 6,73 (m, 1 <i>H</i>), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 5,42 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 <i>H</i>), 3,98 (s, 3 <i>H</i>), 3,79 (s, 3 <i>H</i>), 1,63 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 <i>H</i>)
140		<i>N</i> -[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)benzamide	370,1	A: 7,62 B: 6,84	(400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) 8,08 (s, 2 <i>H</i>), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 7,52 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 1 <i>H</i>), 7,28 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,5 Hz, 1 <i>H</i>), 6,99 (dd, <i>J</i> = 10,3, 9,0 Hz, 1 <i>H</i>), 6,88 (dd, <i>J</i> = 5,9, 3,1 Hz, 1 <i>H</i>), 6,75 (dt, <i>J</i> = 8,9, 3,6 Hz, 1 <i>H</i>), 6,63 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 5,41 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 <i>H</i>), 3,97 (s, 3 <i>H</i>), 3,78 (s, 3 <i>H</i>), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 <i>H</i>)
141		<i>N</i> -[1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)benzamide	358,1	A: 7,70 B: 6,84	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,18 (s, 1 <i>H</i>), 8,07 (s, 1 <i>H</i>), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 7,52 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,30 (tt, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,04 - 6,92 (m, 2 <i>H</i>), 5,61 (c, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 <i>H</i>), 4,00 (s, 3 <i>H</i>), 1,68 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 <i>H</i>)
142		<i>N</i> -[1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)benzamide	358,1	A: 7,66 B: 6,78	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,12 (s, 2 <i>H</i>), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 7,52 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1 <i>H</i>), 7,48 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,29 (tt, <i>J</i> = 8,4, 6,4 Hz, 1 <i>H</i>), 6,96 (t, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2 <i>H</i>), 5,69 - 5,55 (m, 1 <i>H</i>), 3,99 (s, 3 <i>H</i>), 1,68 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 <i>H</i>)

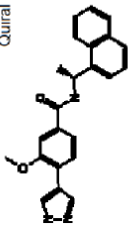
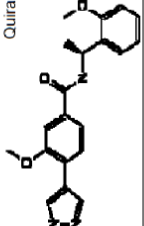
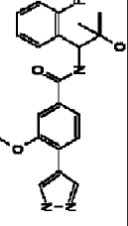
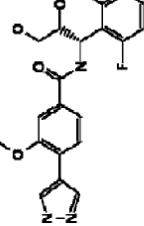
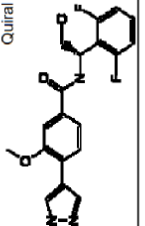
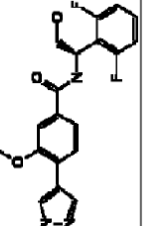
143		<i>N</i> -[(4-cianofenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	333,2	E: 1,20 F: 1,24	(500 MHz, DMSO- d_6) 13,00 (s a, 1H), 9,15 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 4H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H)
144	 Quiral	3-ciano- <i>N</i> -[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	347,2	E: 1,48 F: 1,51	(500 MHz, DMSO- d_6) 13,39 (s a, 1H), 8,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,43 (s a, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 2H), 6,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,15 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
145		<i>N</i> -(3-hidroxi-1-fenilpropil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,1	A: 5,73 B: 5,25	(400 MHz, DMSO- d_6) 12,97 (s a, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 1H), 5,24 - 5,12 (m, 1H), 4,60 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 11,4, 5,9 Hz, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H)
146		<i>N</i> -(3-hidroxi-1-fenilpropil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,1	A: 5,83 B: 5,34	(400 MHz, DMSO- d_6) 12,97 (s a, 1H), 8,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,12 (s a, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 5,23 - 5,13 (m, 1H), 4,59 (s a, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H)
147		<i>N</i> -[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida	384,2	E: 1,55 F: 1,61	(500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 y 7,74 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 3H), 6,96 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 1H), 5,25 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,35 (s a, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
148		<i>N</i> -[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	340,2	E: 1,33 F: 1,39	(500 MHz, DMSO- d_6) 13,08 (s a, 1H), 8,95 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)

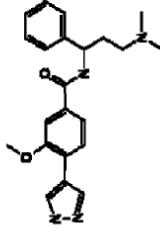
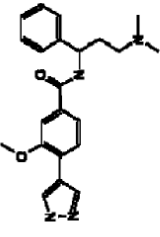
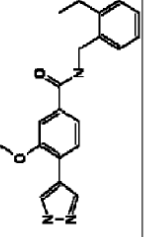
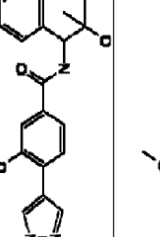
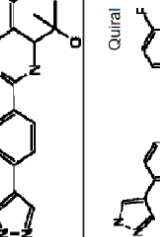
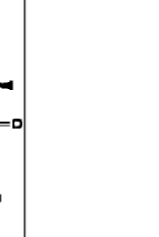
149		<i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	344,2	E: 1,48 F: 1,54	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,10 (s a, 1H), 9,01 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,83 (s a, 2H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H)
150		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	324,20	E: 1,43 F: 1,46	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,09 (s a, 1H), 8,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,18 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
151		<i>N</i> -[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	344,2	E: 1,42 F: 1,45	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,08 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 7,26 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,60 (s a, 2H), 2,43 (s, 3H)
152		<i>N</i> -[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida	384,2	E: 1,55 F: 1,61	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,16 - 7,77 (m, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,07 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 6,89 - 6,76 (m, 1H), 5,32 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,42 (s a, 3H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
153		4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(3-metoxifenil)etil]-3-metilbenzamida	364,3	E: 1,34 F: 1,52	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (s a, 2H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (s a, 1H), 3,74 (s a, 3H), 2,12 (s a, 3H), 1,98 (s a, 6H), 1,47 (d, J = 5,2 Hz, 3H)
154		3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	380,1	E: 1,40 F: 1,40	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 4H), 7,23 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 1H), 5,21 (s a, 1H), 4,80 (s a, 1H), 3,92 (s a, 3H), 1,52 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,29 (s a, 6H)

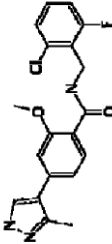
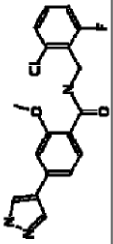
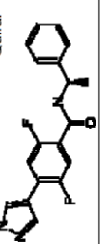
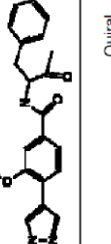
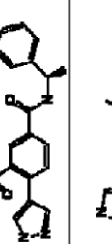
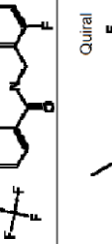
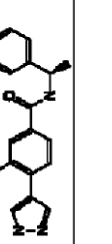
155		metil (3 <i>R</i>)-3-[[3-metil-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenilformamido]-3-fenilpropanoato	364,2	E: 1,32 F: 1,35	(500 MHz, DMSO- d_6) 13,08 (s a, 1H), 8,84 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,69 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (s a, 2H), 7,35 (s a, 2H), 7,26 (s a, 1H), 5,49 (s a, 1H), 3,59 (s a, 3H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,45 (s a, 3H)
156		3-(difluorometoxi)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	358,3	E: 1,48 F: 1,50	(500 MHz, DMSO- d_6) 8,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 5,20 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
157		3-metoxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-metoxi-1-feniletil]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	352,2	E: 1,30 F: 1,34	(500 MHz, DMSO- d_6) 8,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 5,30 (td, J = 8,3, 5,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,73 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)
158		<i>N</i> -[1-(2-fluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	340,2	E: 1,40 F: 1,44	(500 MHz, DMSO- d_6) 12,99 (s a, 1H), 8,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,50 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 5,43 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
159		<i>N</i> -[1-(6-hidroxipiridin-2-il)etil]-3-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	339,0	A: 6,72 B: 6,19	(400 MHz, metanol- d_4) 8,23 - 8,20 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,11 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,64 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

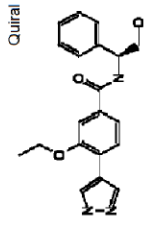
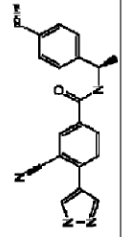
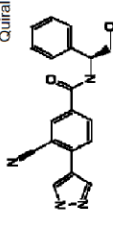
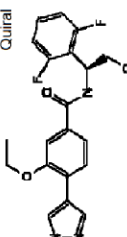
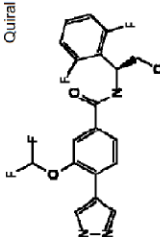
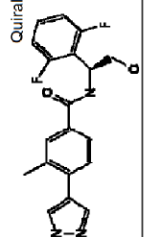
160		3-(difluorometoksi)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletijl]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	374,2	E: 1,20 F: 1,22	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,15 (s a, 1H), 8,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,33 (m, 2H), 7,33 (t, J = 74,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 5,18 - 5,06 (m, 1H), 4,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,62 (m, 2H)
161		2-(hidroxi metil)-N-[(3-metoksi fenil) metil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	338,1	A: 5,96 B: 5,39	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,05 (s a, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,02 - 6,95 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,82 (s, 3H)
162		N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi etil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	356,1	A: 5,71 B: 5,20	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,30 - 8,23 (m, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,08 (m, 2H), 5,90 (dd, J = 8,3, 5,8 Hz, 0,3H), 5,61 - 5,50 (m, 0,7H), 4,83 - 4,72 (m, 0,7H), 4,02 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 1,4H)
163		N-[1-(2-fluorofenil) etil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	340,1	A: 7,50 F: 6,71	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (s a, 2H), 7,70 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,15 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 1H), 5,50 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
164		3-(difluorometoksi)-N-[(1R)-1-(4-fluorofenil) etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	376,2	E: 1,54 F: 1,54	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,15 (s a, 1H), 8,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,49 - 7,13 (m, 5H), 5,20 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
165		N-[1-(2-fluorofenil) etil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	340,1	A: 6,49 B: 5,92	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (s a, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,44 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 1H), 7,15 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 10,8, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 5,50 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

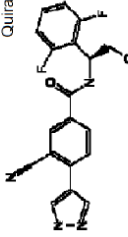
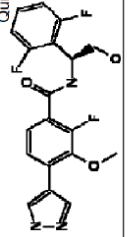
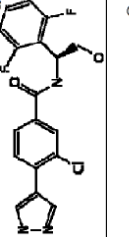
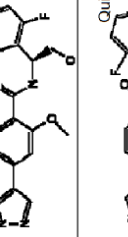
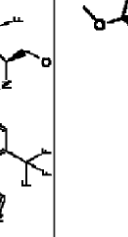
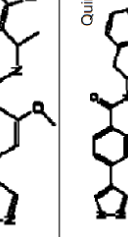
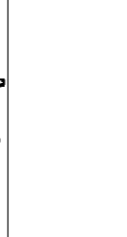
166		<i>N</i> -[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	356,1	A: 5,06 B: 4,83	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,19 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 5,64 - 5,47 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 - 3,84 (m, 2H)
167		<i>N</i> -[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	356,1	A: 5,71 B: 5,21	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,14 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 2H), 7,48 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 7,19 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 10,6, 8,3, 1,1 Hz, 1H), 5,61 - 5,44 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,95 - 3,83 (m, 2H)
168		<i>N</i> -[1-(6-hidroxipiridin-2-il)-etil]-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	323,2	E: 0,91 F: 0,98	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,05 (s a, 1H), 11,58 (s a, 1H), 8,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,21 - 7,82 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 6,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,14 (s a, 1H), 4,97 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
169		<i>N</i> -[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	379,2	E: 1,03 F: 1,02	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,49 (s a, 1H), 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 5,17 (td, J = 9,0, 5,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,19 - 3,10 (m, J = 5,0 Hz, 2H), 2,81 (s a, 6H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H)
170		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-il]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	370,2	E: 1,54 F: 1,56	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,98 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 2H), 6,31 (ddd, J = 16,9, 10,3, 6,3 Hz, 1H), 5,97 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,25 (dt, J = 10,2, 1,2 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H)
171		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	374,2	E: 1,50 F: 1,64	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,67 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,36 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,41 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 - 3,89 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 1H)

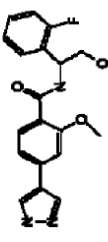
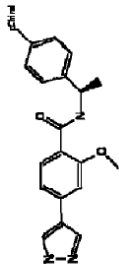
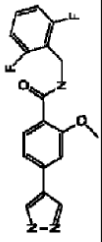
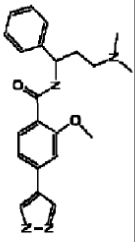
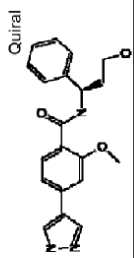
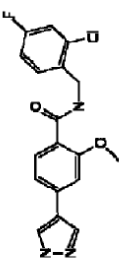
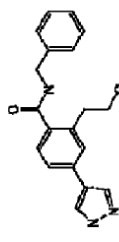
172	 Quiral	3-metoxi-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	372,2	E: 1,63 F: 1,65	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,03 (s a, 1H), 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 5H), 5,99 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,65 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
173	 Quiral	3-metoxi-N-[(1R)-1-(2-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,2	E: 1,43 F: 1,46	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 8,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,47 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
174		N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	384,2	E: 1,29 F: 1,32	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (s a, 2H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,59 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,32 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 5,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,06 (s a, 3H)
175		N-[(1S)-1-(2,6-difluorofenil)-2,3-dihidroxi-2-propil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	404,2	A: 4,98 B: 4,55	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 9,6, 1,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 6,93 - 6,79 (m, 2H), 5,64 - 5,49 (m, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 1H), 3,88 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 3,73 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,34 (m, 1H)
176	 Quiral	N-[(1S)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-propil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	374,1	A: 5,78 B: 5,21	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (tt, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 5,70 - 5,59 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (dd, J = 11,2, 6,2 Hz, 1H)
177	 Quiral	N-[(1R)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-2-propil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	374,1	A: 5,72 B: 5,21	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (s, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (tt, J = 8,3, 6,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 5,64 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,2, 7,9 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (dd, J = 11,3, 6,3 Hz, 1H)

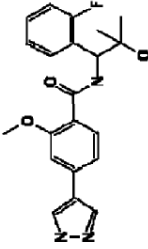
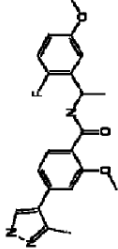
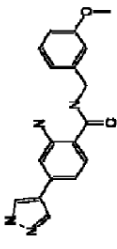
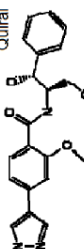
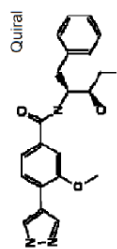
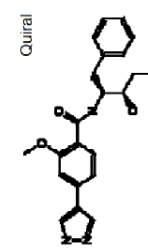
178		N-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	379,2	A: 4,18 F: 4,66	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (s, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,49 - 2,34 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,17 - 2,06 (m, 2H)
179		N-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	379,2	A: 4,15 F: 4,65	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (s, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,53 - 2,36 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,12 (c, J = 7,3 Hz, 2H)
180		N-[(2-etilfenil)metil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	336,2	E: 1,53 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,23 (s, a, 1H), 8,05 (s, a, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 4,53 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,71 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H)
181		N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	384,2	A: 6,74 B: 6,01	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (s, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,16 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 10,4, 8,3, 0,9 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,15 (s, 3H)
182		N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	384,2	A: 6,75 B: 6,01	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (s, 2H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,30 (ddd, J = 7,7, 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 10,5, 8,4, 1,0 Hz, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,15 (s, 3H)
183		N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-hidroxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	326,1	A: 6,81 B: 6,23	(400 MHz, DMSO-d ₆) 9,93 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,32 (m, 4H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 5,15 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

184		<i>N</i> [(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida	374,1	E: 1,49 F: 2,30	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,58 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 2H), 7,24 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (s a, 2H), 4,67 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,40 (s a, 3H)
185		<i>N</i> [(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	360,0	E: 1,44 F: 1,47	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,56 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,18 (m, 5H), 4,66 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H)
186		2,5-difluoro- <i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	328,2	E: 1,55 F: 1,46	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,77 (dd, J = 11,1, 6,1 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 10,6, 5,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 5,12 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
187		3-metoxi- <i>N</i> -(3-oxo-1-fenilbutan-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	364,1	A: 7,12 B: 6,44	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,22 (s, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 4H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 4,82 (dd, J = 9,6, 5,4 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,36 - 3,30 (m, 1H, solapado con disolvente), 3,05 (dd, J = 14,0, 9,6 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H)
188		3-metanosulfonil- <i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	370,1	E: 1,33 F: 1,26	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,21 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
189		<i>N</i> [(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]benzamida	428,0	E: 1,78 F: 1,76	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,60 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,25 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H)
191		3-etoxi- <i>N</i> [(1 <i>R</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	354,2	E: 1,42 F: 1,44	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,19 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,18 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 6H)

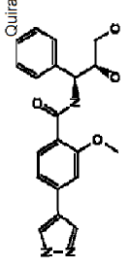
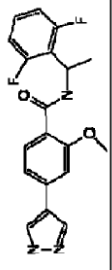
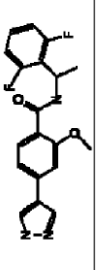
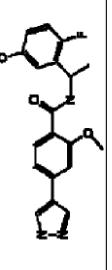
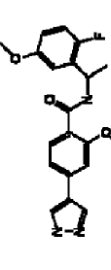
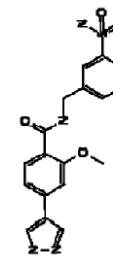
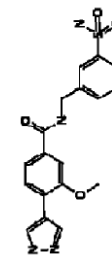
192		3-etoxi- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-feniletijl]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	352,2	E: 1,05 F: 1,09	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,68 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 <i>H</i>), 8,16 (s, 2 <i>H</i>), 7,74 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,60 - 7,47 (m, 2 <i>H</i>), 7,44 - 7,37 (m, 2 <i>H</i>), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2 <i>H</i>), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 5,09 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1 <i>H</i>), 4,19 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2 <i>H</i>), 3,79 - 3,63 (m, 2 <i>H</i>), 1,47 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 <i>H</i>)
193		3-ciano- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	335,2	E: 1,34 F: 1,34	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,00 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 <i>H</i>), 8,38 (s, 1 <i>H</i>), 8,26 (s, 2 <i>H</i>), 8,14 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,49 - 7,39 (m, 2 <i>H</i>), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2 <i>H</i>), 5,22 - 5,11 (m, <i>J</i> = 7,1, 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 1,49 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 <i>H</i>)
194		3-ciano- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-feniletijl]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	333,2	E: 0,97 F: 0,97	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,94 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 <i>H</i>), 8,43 (s, 2 <i>H</i>), 8,16 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2 <i>H</i>), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,44 - 7,37 (m, 2 <i>H</i>), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2 <i>H</i>), 7,28 - 7,21 (m, 1 <i>H</i>), 5,14 - 5,01 (m, 2 <i>H</i>), 3,82 - 3,61 (m, 2 <i>H</i>)
195		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	388,3	E: 1,17 F: 1,20	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,67 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 8,15 (s, 2 <i>H</i>), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,55 - 7,46 (m, 2 <i>H</i>), 7,40 - 7,28 (m, 1 <i>H</i>), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2 <i>H</i>), 5,38 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 4,18 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2 <i>H</i>), 3,97 - 3,86 (m, 1 <i>H</i>), 3,83 - 3,72 (m, 1 <i>H</i>), 1,46 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 <i>H</i>), 1,31 - 1,23 (m, 1 <i>H</i>)
196		3-(difluorometoxi)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	410,3	E: 1,20 F: 1,21	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,82 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 8,13 (s, 2 <i>H</i>), 7,89 - 7,84 (m, 1 <i>H</i>), 7,83 - 7,76 (m, 1 <i>H</i>), 7,70 (s, 1 <i>H</i>), 7,39 - 7,33 (m, 1 <i>H</i>), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 <i>H</i>), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2 <i>H</i>), 5,38 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 <i>H</i>), 3,97 - 3,87 (m, 1 <i>H</i>), 3,84 - 3,72 (m, 1 <i>H</i>)
197		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	358,1	E: 1,08 F: 1,10	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,62 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 7,94 (s, 2 <i>H</i>), 7,76 (s, 1 <i>H</i>), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 <i>H</i>), 7,34 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 <i>H</i>), 7,04 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2 <i>H</i>), 5,37 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 3,89 (dd, <i>J</i> = 10,9, 7,6 Hz, 1 <i>H</i>), 3,77 (dd, <i>J</i> = 10,8, 6,7 Hz, 1 <i>H</i>), 2,43 (s, 3 <i>H</i>)

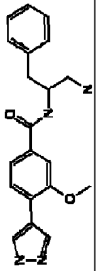
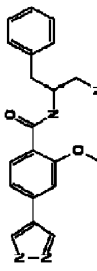
198		3-ciano- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)]benzamida	369,1	E: 0,99 F: 0,99	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,98 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 <i>H</i>), 8,38 (s, 1 <i>H</i>), 8,26 (s, a, 2 <i>H</i>), 8,12 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 <i>H</i>), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,41 - 7,31 (m, 1 <i>H</i>), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2 <i>H</i>), 5,38 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 <i>H</i>), 3,99 - 3,84 (m, 1 <i>H</i>), 3,77 (dd, <i>J</i> = 10,6, 6,9 Hz, 1 <i>H</i>)
199		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)]benzamida	392,1	E: 1,17 F: 1,20	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,50 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 <i>H</i>), 8,24 (s, a, 1 <i>H</i>), 8,03 (s a, 1 <i>H</i>), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 <i>H</i>), 7,37 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 <i>H</i>), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 <i>H</i>), 7,08 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2 <i>H</i>), 5,41 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 5,19 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,83 (s, 3 <i>H</i>), 3,76 - 3,66 (m, 1 <i>H</i>)
200		3-cloro- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)]benzamida	378,0	A: 4,93 B: 4,50	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,78 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 <i>H</i>), 8,10 (s, 2 <i>H</i>), 7,97 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1 <i>H</i>), 7,78 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,0 Hz, 1 <i>H</i>), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 <i>H</i>), 7,39 - 7,26 (m, 1 <i>H</i>), 7,03 - 6,91 (m, 2 <i>H</i>), 5,66 - 5,55 (m, 1 <i>H</i>), 4,05 (dd, <i>J</i> = 11,2, 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 3,90 (dd, <i>J</i> = 11,2, 6,2 Hz, 1 <i>H</i>)
201		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)]benzamida	374,3	E: 1,14 F: 1,16	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,78 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 <i>H</i>), 8,21 (s, a, 2 <i>H</i>), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 <i>H</i>), 7,43 - 7,35 (m, 2 <i>H</i>), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 <i>H</i>), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2 <i>H</i>), 5,63 - 5,50 (m, 1 <i>H</i>), 4,03 (s, 3 <i>H</i>), 3,80 - 3,62 (m, 2 <i>H</i>)
202		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)]benzamida	412,1	E: 1,27 F: 1,32	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,05 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 <i>H</i>), 8,26 (s, 1 <i>H</i>), 8,13 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 8,05 - 7,69 (m, 2 <i>H</i>), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 7,41 - 7,29 (m, 1 <i>H</i>), 7,05 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2 <i>H</i>), 5,45 - 5,33 (m, 1 <i>H</i>), 5,19 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1 <i>H</i>), 3,99 - 3,87 (m, 1 <i>H</i>), 3,82 - 3,72 (m, 1 <i>H</i>)
203		<i>N</i> -[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)]benzamida	370,3	E: 1,51 F: 1,52	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,56 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 <i>H</i>), 8,29 (s, a, 1 <i>H</i>), 8,05 (s a, 1 <i>H</i>), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,34 (s, 1 <i>H</i>), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 <i>H</i>), 7,11 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 <i>H</i>), 7,00 (s, a, 1 <i>H</i>), 6,87 - 6,78 (m, 1 <i>H</i>), 5,30 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 <i>H</i>), 3,98 (s, 3 <i>H</i>), 3,72 (s, 3 <i>H</i>), 1,43 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 <i>H</i>)
204		<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]-2-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)]benzamida	352,2	E: 1,12 F: 1,15	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,19 (s, a, 2 <i>H</i>), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1 <i>H</i>), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,36 - 7,25 (m, 6 <i>H</i>), 7,21 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 <i>H</i>), 4,16 (s a, 1 <i>H</i>), 3,95 (s, 3 <i>H</i>), 3,54 - 3,44 (m, 1 <i>H</i>), 3,39 (s, a, 1 <i>H</i>), 3,00 - 2,89 (m, 1 <i>H</i>), 2,88 - 2,78 (m, 1 <i>H</i>)

205		<i>N</i> -[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	356,2	E: 1,08 F: 1,13	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,78 - 3,60 (m, 2H)
206		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	340,2	E: 1,44 F: 1,49	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,14 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,46 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
207		<i>N</i> -[(2,6-difluorofenil)metil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	344,1	E: 1,33 F: 1,35	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,60 - 8,47 (m, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H)
208		<i>N</i> -[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	379,3	E: 0,93 F: 0,98	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 5,20 - 5,07 (m, J = 5,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,16 - 3,07 (m, 2H), 2,79 (s a, 6H), 2,29 - 2,04 (m, 2H)
209		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	352,2	E: 1,11 F: 1,15	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,21 (s a, 2H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,43 - 7,16 (m, 7H), 5,19 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,52 - 3,28 (m, 2H), 1,95 (d, J = 6,1 Hz, 2H)
210		<i>N</i> -[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	360,2	E: 1,56 F: 1,57	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,75 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,19 (s a, 2H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H)
211		<i>N</i> -bencil-2-(2-hidroxi-etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	322,3	E: 1,04 F: 1,03	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,92 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,10 (s a, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 5H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,9 Hz, 2H)

212		N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	384,1	A: 10,30 B: 9,35	(400 MHz, metanol-d ₄) 9,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,15 (td, J = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 10,6, 8,3, 1,1 Hz, 1H), 5,40 - 5,30 (m, 1 Hz), 4,15 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,14 (d, J = 0,7 Hz, 3H)
213		N-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoksi-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida	384,2	E: 1,55 F: 1,61	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,17 - 7,76 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,07 (m, 3H), 7,03 (dd, J = 5,8, 3,1 Hz, 1H), 6,90 - 6,77 (m, 1H), 5,32 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
214		2-amino-N-[(3-metoxifenil)metil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	323,1	E: 0,98 F: 1,14	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,39 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H)
215		N-[(1R,2R)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	368,1	E: 0,87 F: 0,89	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 4H), 7,32 - 7,25 (m, 3H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,56 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,49 (s, 1H)
216		N-[(2S,3S)-3,4-dihidroxi-1-fenilbutan-2-il]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	382,2	E: 0,93 F: 0,96	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (a, s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 5,00 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,05 (m, J = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,11 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H)
217		N-[(2S,3S)-3,4-dihidroxi-1-fenilbutan-2-il]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	382,3	E: 1,05 F: 1,00	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,39 - 7,91 (a, 2H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 6H), 7,15 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,55 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1H), 2,081 - 2,67 (m, 1H)

218		N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	384,0	A: 10,30 B: 9,28	(400 MHz, DMSO-d ₆) 13,05 (s, a, 1H), 8,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,35 (s, a, 1H), 8,06 (s, a, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 5,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,02 (s, 3H)
219		N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	384,1	A: 10,30 B: 9,28	(400 MHz, DMSO-d ₆) 13,05 (s, a, 1H), 8,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,35 (s, a, 1H), 8,06 (s, a, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 5,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,02 (s, 3H)
220		2-amino-N-(3-fenilpropil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	321,2	E: 1,29 F: 1,40	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) 8,19 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,10 (s, a, 1H), 7,84 (s, a, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,38 (s, 2H), 3,55 (s, a, 1H), 3,22 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,80 (quin, J = 7,3 Hz, 2H)
221		N-[1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	374,1	E: 1,46 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,89 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,14 (s, a, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 1H), 5,52 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
222		3-metoksi-N-(1-fenilciclobutil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	348,3	E: 1,55 F: 1,47	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,00 (s, 1H), 8,22 (s, a, 1H), 8,04 (s, a, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 4H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 2,04 (dd, J = 9,8, 4,7 Hz, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 1H)
223		N-[1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil]-2-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	374,1	E: 1,71 F: 1,72	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,34 (s, a, 1H), 8,06 (s, a, 1H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 - 7,21 (m, 5H), 5,79 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,53 (d, J = 7,3 Hz, 3H)
224		N-[(1S,2S-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]-3-metoksi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamidă	368,1	E: 1,04 F: 1,06	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (s, a, 1H), 8,04 (s, a, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 1H), 5,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,87 - 4,76 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 2H)

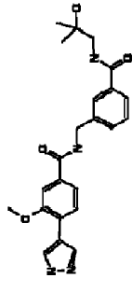
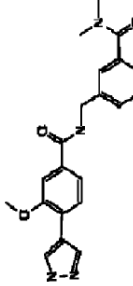
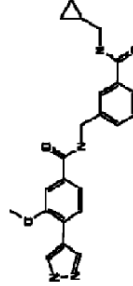
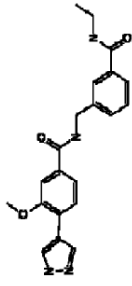
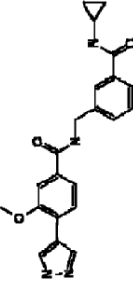
225		<i>N</i> [(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]-2-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	368,2	E: 1,06 F: 1,08	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,18 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 <i>H</i>), 8,32 (s a, 1 <i>H</i>), 8,07 (s a, 1 <i>H</i>), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 7,42 - 7,34 (m, 3 <i>H</i>), 7,34 - 7,27 (m, 3 <i>H</i>), 7,26 - 7,17 (m, 1 <i>H</i>), 5,17 (dd, <i>J</i> = 8,1, 4,4 Hz, 1 <i>H</i>), 4,05 (s, 3 <i>H</i>), 3,86 - 3,74 (m, 1 <i>H</i>), 3,24 (s a, 2 <i>H</i>)
226		<i>N</i> [1-(2,6-difluorofenil)etil]-2-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	358,2	E: 1,58 F: 1,60	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,71 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 8,34 (s a, 1 <i>H</i>), 8,07 (s a, 1 <i>H</i>), 7,83 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 <i>H</i>), 7,44 - 7,34 (m, 2 <i>H</i>), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 7,12 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2 <i>H</i>), 5,59 (quin, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1 <i>H</i>), 4,03 (s, 3 <i>H</i>), 1,53 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3 <i>H</i>)
227		<i>N</i> [1-(2,6-difluorofenil)etil]-2-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	358,2	E: 1,58 F: 1,61	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,72 (s a, 1 <i>H</i>), 8,34 (s a, 1 <i>H</i>), 8,06 (s a, 1 <i>H</i>), 7,83 (s a, 1 <i>H</i>), 7,51 - 7,22 (m, 3 <i>H</i>), 7,12 (s a, 2 <i>H</i>), 5,59 (s a, 1 <i>H</i>), 4,03 (s a, 3 <i>H</i>), 1,53 (s a, 4 <i>H</i>)
228		<i>N</i> [1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	370,0	A: 7,32 B: 6,58	(400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) 8,55 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 <i>H</i>), 8,18 (s a, 1 <i>H</i>), 7,89 (s a, 2 <i>H</i>), 7,18 (s a, 1 <i>H</i>), 7,06 (s a, 1 <i>H</i>), 6,97 (t, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 <i>H</i>), 6,86 (dd, <i>J</i> = 5,7, 2,9 Hz, 1 <i>H</i>), 6,72 (dt, <i>J</i> = 8,7, 3,3 Hz, 1 <i>H</i>), 5,54 - 5,33 (m, 1 <i>H</i>), 4,02 (s, 3 <i>H</i>), 3,75 (s, 3 <i>H</i>), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 <i>H</i>)
229		<i>N</i> [1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	370,0	A: 7,11 B: 6,31	(400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) 8,55 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1 <i>H</i>), 7,17 (s a, 1 <i>H</i>), 8,50-7,10 (s a, 2 <i>H</i>), 7,14 (s a, 1 <i>H</i>), 7,05 (s a, 1 <i>H</i>), 7,01 - 6,92 (m, 1 <i>H</i>), 6,85 (dd, <i>J</i> = 5,4, 2,8 Hz, 1 <i>H</i>), 6,72 (dt, <i>J</i> = 8,7, 3,3 Hz, 1 <i>H</i>), 5,43 (s a, 1 <i>H</i>), 4,02 (s, 3 <i>H</i>), 3,75 (s, 3 <i>H</i>), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 <i>H</i>)
230		2-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> [(3-sulfamolidenil)etil]benzamida	387,1	E: 1,04 F: 1,06	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,78 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1 <i>H</i>), 8,19 (s a, 2 <i>H</i>), 7,81 (s, 1 <i>H</i>), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 7,71 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,59 - 7,49 (m, 2 <i>H</i>), 7,35 (s, 3 <i>H</i>), 7,30 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 <i>H</i>), 4,58 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2 <i>H</i>), 3,99 (s, 3 <i>H</i>)
231		3-metoxi-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> [(3-sulfamolidenil)etil]benzamida	387,2	E: 0,90 F: 0,84	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9,18 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1 <i>H</i>), 8,28 (s a, 1 <i>H</i>), 8,14 (s, 2 <i>H</i>), 7,80 (s, 1 <i>H</i>), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 <i>H</i>), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1 <i>H</i>), 7,62 - 7,50 (m, 4 <i>H</i>), 7,38 (s, 2 <i>H</i>), 4,57 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2 <i>H</i>), 3,94 (s, 3 <i>H</i>)

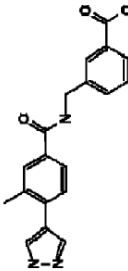
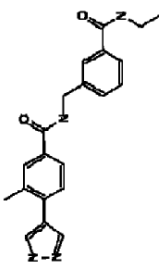
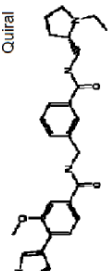
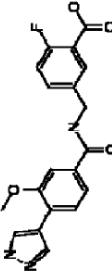
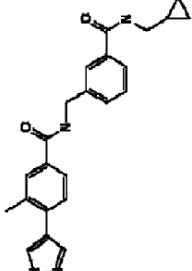
232		N-(1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	351,2	E: 1,04 F: 1,03	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H)
233		N-(1-amino-3-fenilpropan-2-il)-2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	351,2	E: 1,07 F: 1,06	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,32 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 3H), 7,30 - 7,25 (m, 4H), 7,24 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,46 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,08 - 3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,62 (m, 4H)

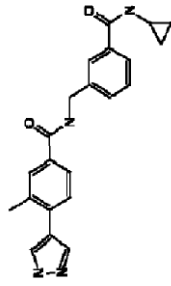
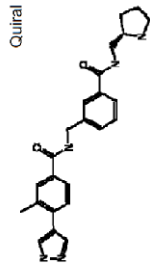
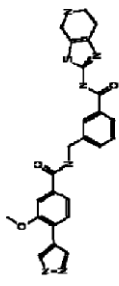
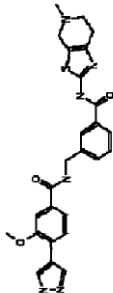
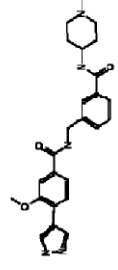
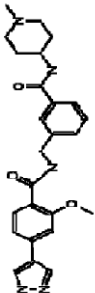
Los Compuestos enumerados en la Tabla 5 se prepararon siguiendo el procedimiento similar descrito para el Ejemplo 64 usando los intermedios apropiados descritos o adquiridos a partir de fuentes comerciales. Pueden usarse otros reactivos de acoplamiento, tales como HATU, T₃P, BOP, PyBop, y EDC/HOBt distintos del descrito en el Ejemplo 64.

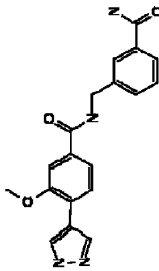
5

Tabla 5

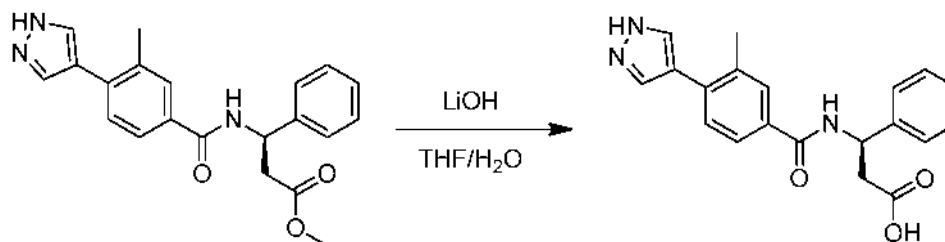
Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min)	RMN ¹ H (δ, ppm)
234		N-((3-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)fenil)metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	423,3	E: 1,13 F: 1,14	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s a, 1H), 9,08 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,29 - 8,15 (m, 2H), 8,05 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 4,60 - 4,53 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,26 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,11 (s, 6H)
235		N-((3-(dimetilcarbamoil)fenil)metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	379,2	E: 1,16 F: 1,18	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,98 (s a, 1H), 9,07 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,98 (s a, 3H), 2,91 (s a, 1H)
236		N-((3-((3-(ciclopropilmetil)carbamoil)fenil)metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	405,3	E: 1,29 F: 1,32	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,97 (s a, 1H), 9,06 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,53 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,13 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,07 - 0,97 (m, 1H), 0,46 - 0,38 (m, 2H), 0,26 - 0,18 (m, 2H)
237		N-((3-(etilcarbamoil)fenil)metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	379,2	E: 1,18 F: 1,19	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,99 (s a, 1H), 9,07 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,46 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
238		N-((3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	391,3	E: 1,18 F: 1,22	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,99 (s a, 1H), 9,08 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,30 - 7,99 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,85 (tc, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 0,73 - 0,67 (m, 2H), 0,61-0,54(m,2H)

239		ácido 3-((3-metil-4-((1H-pirazol-4-il)fenil)formamido)metil)benzoico	336,1	E: 1,10 F: 0,88	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,01 (s a, 2H), 9,06 (s a, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 3H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H)
240		N-((3-(etilcarbamoi) fenil)metil)-3-metil-4-((1H-pirazol-4-il)benzamida	363,2	E: 1,10 F: 1,14	(500 MHz, DMSO-d ₆) 9,02 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 7,95 (s a, 2H), 7,82 (s a, 2H), 7,73 (dd, J = 14,0, 8,3 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
241		N-((3-((2S)-1-etilpirrolidin-2-il)metil)carbamoi) fenil)metil)-3-metoxi-4-((1H-pirazol-4-il)benzamida	462,3	E: 1,04 F: 1,05	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,94 (s a, 1H), 9,08 (s a, 1H), 8,37 (s a, 1H), 8,15 (s a, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 4,56 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 - 3,42 (m, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 2H), 2,88 (s a, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,34 (s a, 1H), 2,19 (s a, 1H), 1,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,66 (s a, 3H), 1,06 (t, J = 6,5 Hz, 3H)
242		ácido 2-fluoro-5-((3-metoxi-4-((1H-pirazol-4-il)fenil)formamido)metil)benzoico	370,1	E: 1,13 F: 0,88	(500 MHz, DMSO-d ₆) 13,09 (s a, 2H), 9,08 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 7,2, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 10,6, 8,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H)
243		N-((3-((ciclopropilmetil)carbamoi)fenil)metil)-3-metil-4-((1H-pirazol-4-il)benzamida	389,3	E: 1,29 F: 1,30	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,84 (s a, 1H), 8,79 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 3H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,17 (m, 1H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 0,89 - 0,74 (m, 1H), 0,25 - 0,16 (m, 2H), 0,05 - 0,04 (m, 2H)

244		<i>N</i> -[(3-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl)methyl]-3-methyl-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	375,2	E: 0,98 F: 1,20	(500 MHz, DMSO- d_6) 13,09 (s a, 1H), 9,04 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 4,53 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 2,84 (tc, J = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 0,73 - 0,66 (m, 2H), 0,60 - 0,54 (m, 2H)
245		3-methyl-4-(1H-pirazol-4-yl)- <i>N</i> -[(3-[(2R)-pyrrolidin-2-ylmethyl]carbamoyl]phenyl)methylbenzamide	418,2	E: 1,33 F: 1,00	(500 MHz, DMSO- d_6) 9,06 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,66 8,56 (m, 1H), 7,96 (s a, 2H), 7,82 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,48 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,75 - 3,18 (m, 3H), 3,01 - 2,94 (m, 1H), 2,91 - 2,84 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,88 - 1,64 (m, 3H), 1,53 - 1,42 (m, 1H)
246		3-methoxy-4-(1H-pirazol-4-yl)- <i>N</i> -[(3-[(4H,5H,6H,7H-[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbamoyl]phenyl)methyl]benzamide	489,2	A: 4,13 B: 4,40	(400 MHz, metanol- d_4) 8,16 - 8,11 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,60 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H)
247		3-methoxy- <i>N</i> -[(3-[(5-methyl-4H,5H,6H,7H-[1,3]thiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)carbamoyl]phenyl)methyl]-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	503,3	E: 0,88 F: 1,04	(500 MHz, DMSO- d_6) 9,15 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 4H), 4,58 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,35 (s a, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,96 (s a, 2H), 2,89 (s a, 3H), 1,38 - 1,05 (m, 2H)
248		3-methoxy- <i>N</i> -[(3-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]phenyl)methyl]-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	448,3	E: 0,81 F: 0,75	(500 MHz, DMSO- d_6) 9,10 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 11,9, 7,9 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (s a, 1H), 2,90 (s a, 2H), 2,29 (s a, 3H), 2,19 (s a, 2H), 1,80 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,69 - 1,56 (m, 2H)
249		2-methoxy- <i>N</i> -[(3-[(1-methylpiperidin-4-yl)carbamoyl]phenyl)methyl]-4-(1H-pirazol-4-yl)benzamide	448,1	E: 0,96 F: 0,97	(500 MHz, DMSO- d_6) 8,71 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,19 (s a, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,09 - 3,93 (m, 4H), 3,47 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 2,03 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 2H)

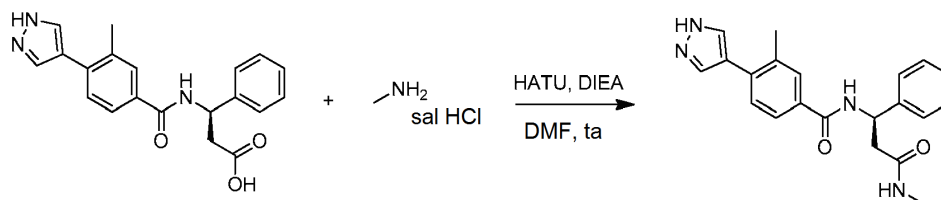
250		<i>N</i> -[(3-carbamoylphenyl)methyl]-3-methoxy-4-(1H-pyrazol-4-yl)benzamide	351,2	E: 0,86 F: 0,87	(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 3,9 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H), 7,36 (s a, 1H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H)
-----	---	--	-------	--------------------	---

Ejemplo 251: Ácido (3R)-3-[[3-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido]-3-fenilpropanoico



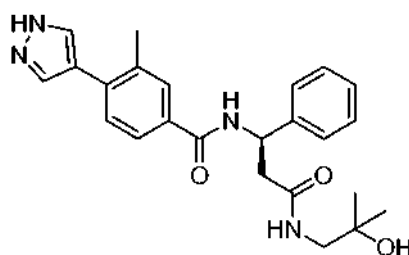
- 5 A una solución del Ejemplo 155 (0,35 g, 0,96 mmol) en THF (7 ml) y agua (3 ml) se le añadió LiOH (0,12 g, 4,8 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró. La purificación por HPLC de fase inversa dio el Ejemplo 251 (0,32 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 350,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s a, 2H), 8,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s a, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 5,51-5,41 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,45 (s, 3H). TR de HPLC analítica = 1,20 min (Método E), 0,95 min (Método F).

Ejemplo 252: (3R)-N-Metil-3-[[3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido]-3-fenilpropanamida



- 15 A una solución del Ejemplo 251 (25 mg, 0,072 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron sal metilamina HCl (7,3 mg, 0,11 mmol), DIEA (0,062 ml, 0,36 mmol) y HATU (33 mg, 0,086 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 4 h. La purificación por HPLC de fase inversa dio el Ejemplo 252 (12 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z: 362,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (s a, 1H), 8,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,81 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 5,45 (c, J = 7,4 Hz, 1H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,54 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H). TR de HPLC analítica = 1,13 min (Método E), 1,13 min (Método F).

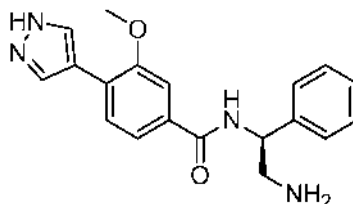
25 Ejemplo 253: (3R)-N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-3-[[3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido]-3-fenilpropan-amida



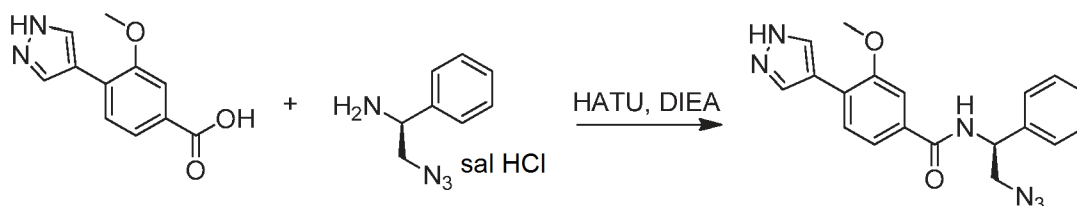
- 30 El Ejemplo 253 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 252 junto con 1-amino-2-metilpropan-2-ol LC-MS (ESI) m/z: 421,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,07 (s a, 1H), 8,81

- (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 5,49-5,39 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 0,96 (s, 6H). TR de HPLC analítica = 1,11 min (Método E), 1,14 min (Método F).

Ejemplo 254: N-[(1S)-2-Amino-1-feniletíl]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

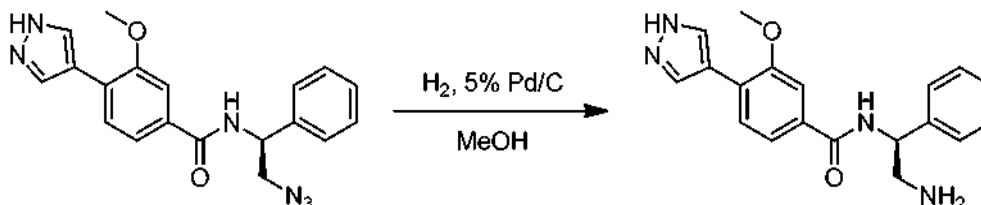


5 Ejemplo 254A: (S)-N-(2-Azido-1-feniletíl)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



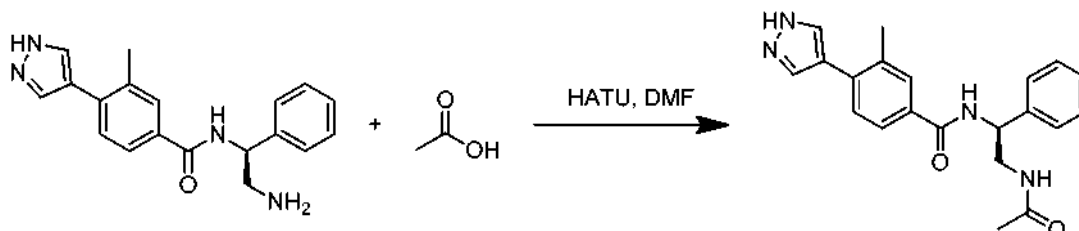
10 A una solución del Intermedio 1 (30 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron el Intermedio 8 (38 mg, 0,14 mmol), DIEA (0,12 ml, 0,69 mmol) y HATU (63 mg, 0,17 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1,5 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el Ejemplo 254A (44 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 363,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,17 (s, 2H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 5,38 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H).

15 Ejemplo 254:



20 A una solución del Ejemplo 254A (44 mg, 0,092 mmol) en MeOH se le añadió una cantidad catalítica de Pd al 5 %/C. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 2 h. El catalizador se filtró, y el disolvente se retiró para dar el Ejemplo 254 (32 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 337,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,99 (s a, 1H), 8,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s a, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,31-7,24 (m, 1H), 5,19 (td, J = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,19-3,05 (m, 2H). TR de HPLC analítica = 6,45 min (Método A), 6,94 min (Método B).

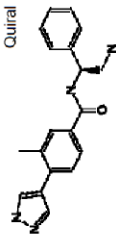
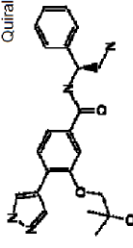
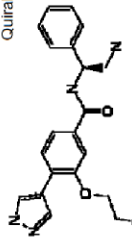
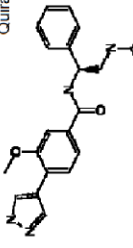
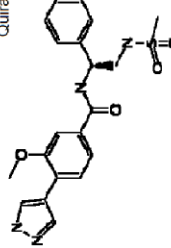
Ejemplo 255: N-[(2S)-2-[[3-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido]-2-feniletíl]acetamida

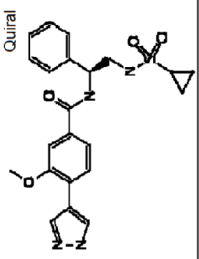
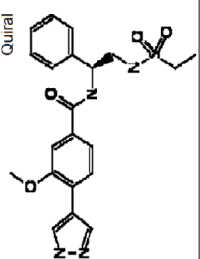


30 A una solución del Ejemplo 256 (10 mg, 0,031 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron ácido acético (9,4 mg, 0,16 mmol), DIEA (0,055 ml, 0,31 mmol) y HATU (13 mg, 0,034 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el Ejemplo 255 (7,8 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 363,3 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,93 (s a, 2H), 7,77 (s a, 1H), 7,70 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,38 (s a, 2H), 7,33 (s a, 2H), 7,24 (s a, 1H), 5,12 (s a, 1H), 3,55-3,38 (m, 2H), 2,44 (s a, 3H), 1,80 (s a, 3H). TR de HPLC analítica = 1,12 min (Método A), 1,12 min (Método B).

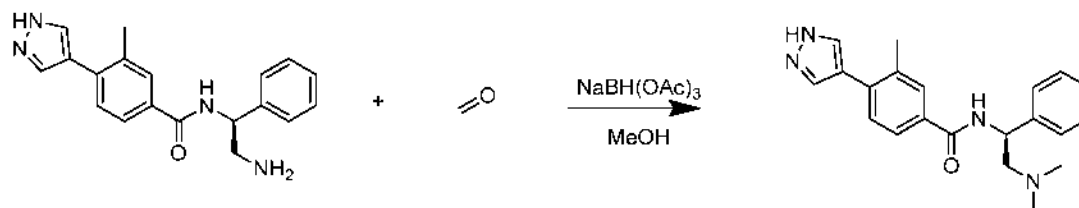
Los Compuestos enumerados en la Tabla 6 se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo 254 y el Ejemplo 255 usando los intermedios apropiados descritos o adquiridos a partir de fuentes comerciales.

Tabla 6

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min)	RMN ¹ H (δ, ppm)
256		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-feniletil]-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	321,1	A: 7,08 B: 7,13	(400 MHz, metanol-d ₄) 7,85 (s, 2H), 7,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 3H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 5,48 (dd, J = 9,8, 5,2 Hz, 1H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 2,48 (s, 3H)
257		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-feniletil]-3-(2-hidroxipropoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	395,2	E: 0,98 F: 1,03	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,08 (s a, 3H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 5,43 - 5,33 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,39 - 3,21 (m, 2H), 1,29 (s, 6H)
258		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-amino-1-feniletil]-3-(2-hidroxietoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	367,1	E: 0,98 F: 0,73	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,25 (s a, 2H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 4H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 5,12 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,13 - 2,94 (m, 2H), 1,90 (s, 2H)
259		<i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-2-([3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil]formamido)-2-feniletil]acetamida	379,2	E: 1,16 F: 1,14	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,99 (s a, 1H), 8,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 5,20 - 5,07 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,57 - 3,44 (m, 2H), 1,83 (s, 3H)
260		<i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-metanosulfonamido-1-feniletil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	415,2	E: 1,17 F: 1,20	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12,99 (s a, 1H), 8,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 2,86 (s, 3H)

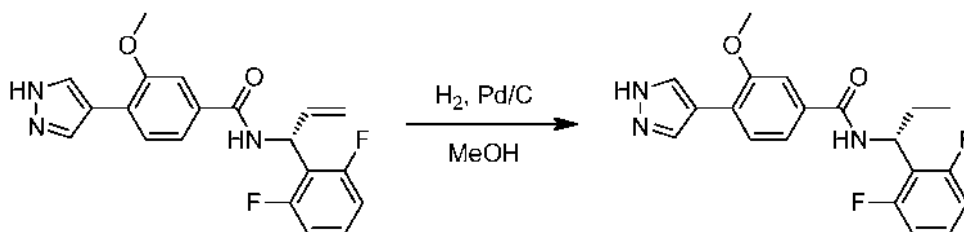
261		N-[(1S)-2-ciclopropanosulfonamido-1-feniletil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	441,2	E: 1,31 F: 1,29	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,51 (m, 2H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 3H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 5,28 - 5,18 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 0,99 - 0,84 (m, 4H)
262		N-[(1S)-2-etanosulfonamido-1-feniletil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	429,2	E: 1,24 F: 1,25	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 5,23 - 5,12 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,07 - 2,84 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

Ejemplo 263: N-[(1S)-2-(Dimetilamino)-1-feniletil]-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



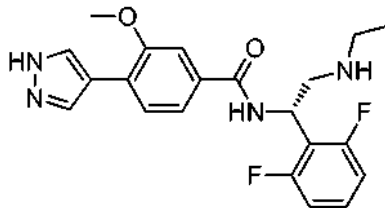
- 5 A una solución del Ejemplo 256 (10 mg, 0,047 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadieron paraformaldehído (3,0 mg, 0,10 mmol) y NaBH(OAc)₃ (10 mg, 0,047 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 5 h. La reacción se filtró y el producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 263 (4,3 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 349,3 [M+H]⁺; RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (s a, 1H), 8,98 (s a, 1H), 7,84 (s a, 2H), 7,79 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,50 (s a, 2H), 7,42 (s a, 2H), 7,35 (s a, 1H), 5,60 (s a, 1H), 3,64 (s a, 1H), 3,47 (s a, 1H), 2,90 (d, Hz, 6H), 2,48 (s a, 3H). TR de HPLC analítica = 1,03 min (Método E), 1,09 min (Método F).

Ejemplo 264: N-[(1R)-1-(2,6-Difluorofenil)propil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

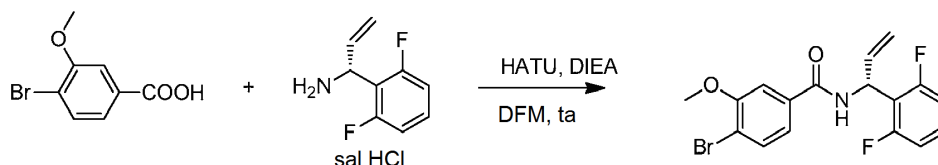


- 15 A una solución del Ejemplo 170 (22 mg, 0,046 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 1,5 h. El catalizador se retiró por filtración, y el disolvente se retiró para proporcionar el Ejemplo 264 (12 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 372,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,15 (s, 2H), 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 1H), 7,01-6,87 (m, 2H), 5,45-5,34 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,23-2,05 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 8,23 min (Método A), 7,27 min (Método B).

Ejemplo 265: N-[(1S)-1-(2,6-Difluorofenil)-2-(etilamino)etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

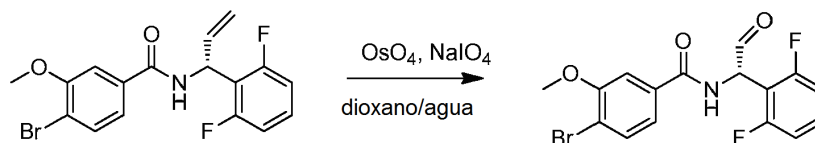


Ejemplo 265A: (R)-4-Bromo-N-(1-(2,6-difluorofenil)alil)-3-metoxibenzamida



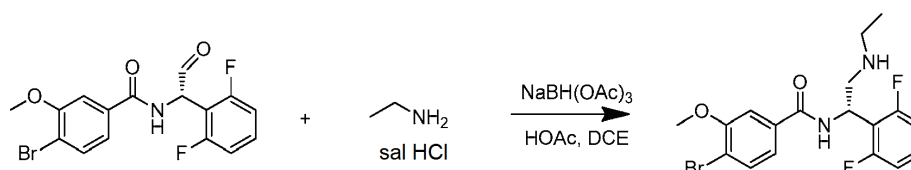
- 30 A una solución de ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico (0,93 g, 4,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron DIEA (2,1 ml, 12 mmol), el Intermedio 11C (0,83 g, 4,0 mmol) y HATU (1,7 g, 4,4 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Ejemplo 265A (1,5 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 382,0/384,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34-7,20 (m, 1H), 7,13 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,01-6,87 (m, 3H), 6,37-6,24 (m, 1H), 6,10 (ddd, J = 16,7, 10,6, 5,5 Hz, 1H), 5,31-5,16 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

Ejemplo 265B: (S)-4-Bromo-N-(1-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetil)-3-metoxibenzamida



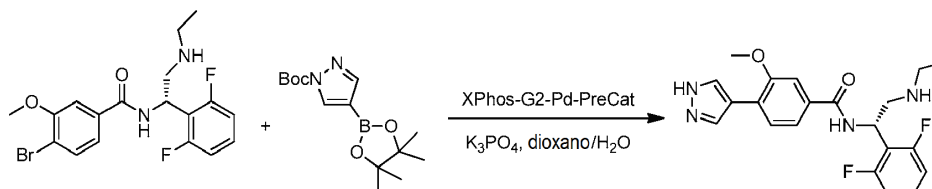
A una solución del Ejemplo 265 A (0,37 g, 0,96 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadieron NaIO₄ (0,61 g, 2,9 mmol) y una cantidad catalítica de OsO₄ (0,20 ml, 0,019 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el Ejemplo 265B (0,37 g, 100 %). LC-MS (ESI) *m/z*: 384,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 265C: (S)-4-Bromo-N-(1-(2,6-difluorofenil)-2-(etilamino)etil)-3-metoxibenzamida



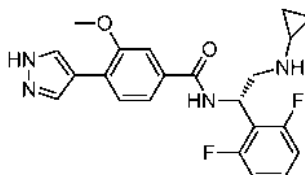
A una solución del Ejemplo 265B (40 mg, 0,10 mmol) en DCE (3 ml) se le añadieron sal etilamina HCl (43 mg, 0,52 mmol), dos gotas de HOAc y NaBH(OAc)₃ (66 mg, 0,31 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 4 h. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 265C (23 mg, 42 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 413,0/415,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 5,92 (dd, J = 10,1, 4,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 13,1, 4,1 Hz, 1H), 3,17 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 265:



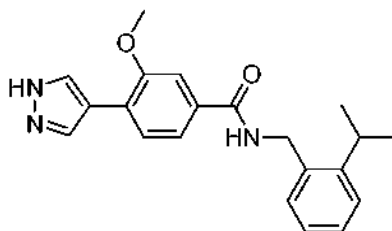
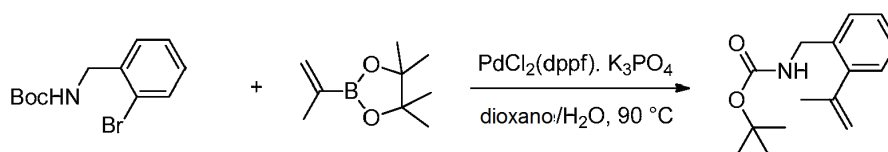
A una solución del Ejemplo 265C (23 mg, 0,056 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (33 mg, 0,11 mmol), K₃PO₄ (1 M, 0,28 ml, 0,28 mmol) y XPhos-G2-Pd-PreCat (4,4 mg, 5,6 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 1 h. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 265 (8,5 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) *m/z*: 401,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,91 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55-7,30 (m, 3H), 7,07 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 5,67 (s a, 1H), 3,93-3,79 (m, 3H), 3,68 (s a, 1H), 3,35 (s a, 1H), 3,01 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,01 min (Método E), 1,19 min (Método F).

Ejemplo 266: N-[(1S)-2-(Ciclopropilamino)-1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

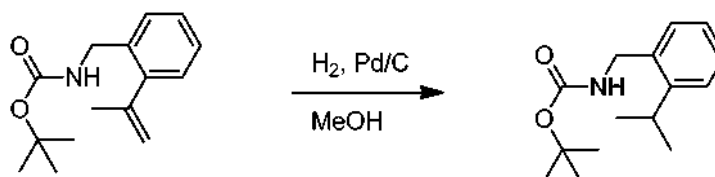


El Ejemplo 266 se sintetizó siguiendo un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 265 reemplazando sal HCl de etil-amina por ciclopropilamina en la etapa del Ejemplo 265C. LC-MS (ESI) *m/z*: 413,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,54-5,51 (m, 1H), 5,59-5,42 (m, J = 6,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 12,7, 6,0 Hz, 1H), 2,11 (s a, 1H), 0,36 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 0,28-0,09 (m, 2H). TR de HPLC analítica = 1,04 min (Método E), 1,39 min (Método F).

Ejemplo 267: 3-Metoxi-N-[[2-(propan-2-il)fenil]metil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

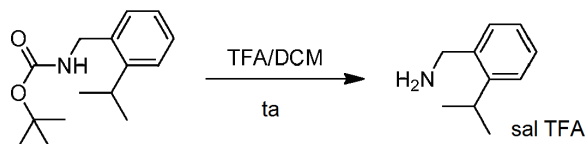
5 Ejemplo 267A: 2-(Prop-1-en-2-il)bencilcarbamato de *tert*-butilo

10 A una solución de 2-bromobencilcarbamato de *tert*-butilo (0,50 g, 1,8 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se le añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,49 ml, 2,6 mmol), K_3PO_4 (0,93 g, 4,4 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (0,13 g, 0,18 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para proporcionar el Ejemplo 267A (0,39 g, 89 %) en forma de un aceite incoloro transparente. LC-MS (ESI) m/z : 270,1 $[M+Na]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,37-7,29 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,89-4,81 (m, 1H), 4,75 (s a, 1H), 4,34 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 2,08-2,01 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 267B: 2-Isopropilbencilcarbamato de *tert*-butilo

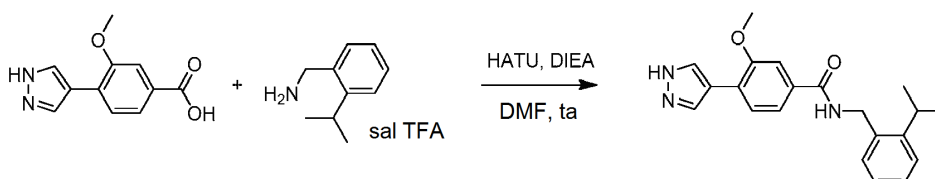
20 A una solución del Ejemplo 267A (65 mg, 0,26 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió una cantidad catalítica de Pd al 10 %/C. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración, y el disolvente se retiró para dar el Ejemplo 267B (64 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 272,1 $[M+Na]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,33-7,24 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 4,67 (s a, 1H), 4,37 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,18 (dt, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 267C: Sal (2-isopropilfenil)metilamina TFA

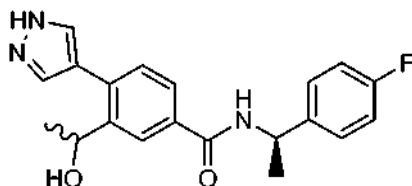


30 A una solución del Ejemplo 267B (64 mg, 0,26 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml, 13 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h. El disolvente se retiró para proporcionar el Ejemplo 267C (68 mg, 100 %) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS (ESI) m/z : 150,0 $[M+H]^+$.

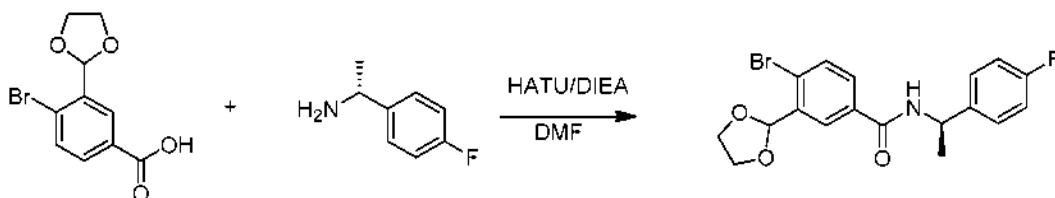
Ejemplo 267:



A una solución del Intermedio 1 (20 mg, 0,092 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 267C (14 mg, 0,092 mmol), DIEA (0,080 ml, 0,46 mmol) y HATU (52 mg, 0,14 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 2 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó Ejemplo 267 (17 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ESI) m/z : 350,3 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,90 (s a, 1H), 8,11 (s a, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 1H), 4,54 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,33-3,18 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 6H). TR de HPLC analítica = 1,62 min (Método E), 1,67 min (Método F). Ejemplos 268, 269 y 270: N-((R)-1-(4-Fluorofenil)etil)-3-(1-hidroxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

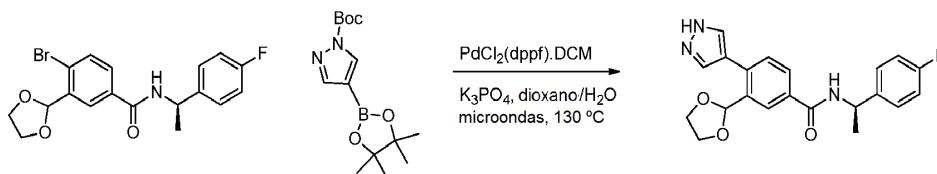


Ejemplo 268A: (R)-4-Bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)benzamida



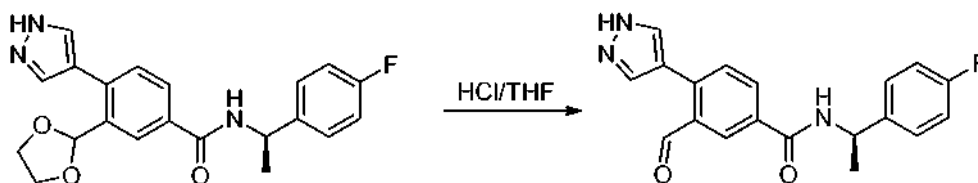
A una solución de ácido 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)benzoico (0,30 g, 1,1 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina (0,18 g, 1,3 mmol), HATU (0,49 g, 1,3 mmol) y DIEA (0,40 ml, 2,2 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 4 h. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Ejemplo 268A (0,35 g, 83 %) en forma de una espuma. LCMS (ESI) m/z : 394,0/396,0 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,40-5,20 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,12-4,04 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 268B: (R)-3-(1,3-Dioxolan-2-il)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



A una solución del Ejemplo 268A (0,35 g, 0,89 mmol) en dioxano (7 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,37 g, 1,2 mmol), K_3PO_4 (0,31 g, 1,8 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (46 mg, 0,062 mmol) y agua (1 ml) a ta. La reacción se purgó con N_2 , y después se calentó con microondas a 130 °C durante 15 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Ejemplo 268B (0,17 g, 49 %) en forma de una espuma. LCMS (ESI) m/z : 382,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,94-7,77 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,11-6,92 (m, 2H), 6,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,33 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 268C: (R)-N-(1-(4-Fluorofenil)etil)-3-formil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

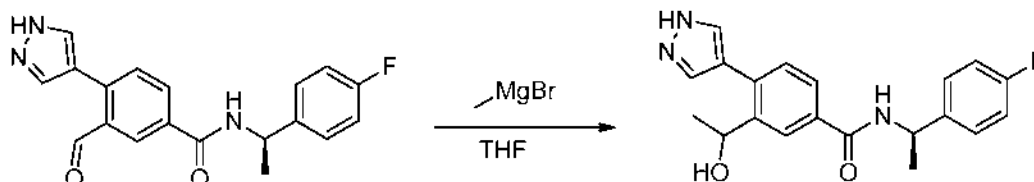


A una solución del Ejemplo 268B (0,17 g, 0,44 mmol) en THF (5 ml) se le añadió HCl concentrado (0,30 ml, 9,9 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con K_2HPO_4 ac. 1,5 M, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se

concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Ejemplo 268C (0,13 g, 85 %) en forma de una película. LCMS (ESI) m/z : 338,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 10,24 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,13-6,98 (m, 3H), 5,27 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,65-1,50 (m, 3H).

5

Ejemplo 268: N-((R)-1-(4-Fluorofenil)etil)-3-(1-hidroxietil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



- 10 A una solución del Ejemplo 268C (0,13 g, 0,37 mmol) en THF (6 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metil-magnesio (3,0 M en éter dietílico, 0,87 ml, 2,6 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 40 min. Se añadió gota a gota una porción adicional de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 0,49 ml, 1,5 mmol). La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h más, y después se interrumpió con MeOH y NH_4Cl ac. El disolvente se retiró, y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Ejemplo 268 (73 mg, 53 %) en forma de una película. LCMS (ESI) m/z : 354,2 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,13 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,89-7,68 (m, 3H), 7,53-7,36 (m, 3H), 7,18-6,99 (m, 2H), 5,26 (dd, J = 7,0, 2,6 Hz, 1H), 5,12 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 6,51 min (Método A), 5,94 min (Método B).

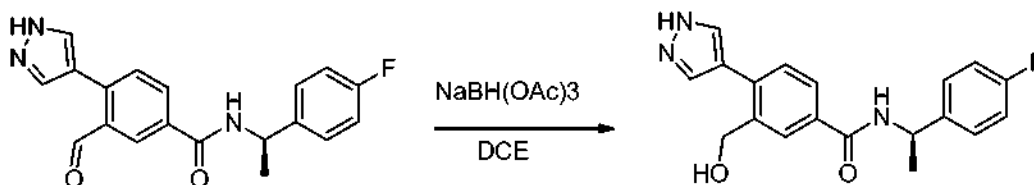
20

Ejemplos 269 y 270:

- El racemato 268 (70 mg) se separó por SFC quiral en CHIRALPAK® AD-H, 21 x 250 mm, 5 m (MeOH al 25 %/ CO_2 al 75 %) para dar el Ejemplo 269 (diastereómero A, TR 3,8 min, >99,5 % de e.e.) (27 mg, 38 %), y el Ejemplo 270 (diastereómero B, TR 6,8 min, >99,5 % de e.e.) (23 mg, 0,065 mmol, 33 %). Ejemplo 269: LCMS (ESI) m/z : 354,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 3H), 7,49-7,37 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 2H), 5,27 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 6,55 min (Método A) y 5,93 min (Método B). Ejemplo 270: LCMS (ESI) m/z : 354,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,69 (m, 3H), 7,49-7,36 (m, 3H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,26 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 5,12 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 6,52 min (Método A), 5,91 min (Método B).

30

Ejemplo 271: N-[(1R)-1-(4-Fluorofenil)etil]-3-(hidroximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



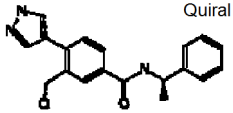
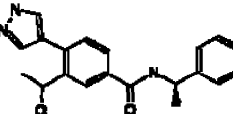
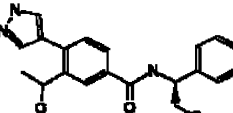
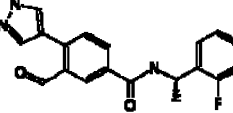
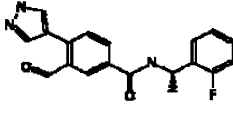
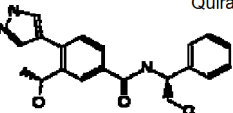
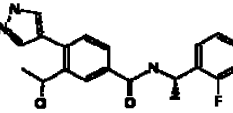
35

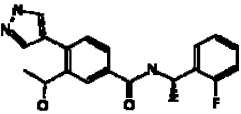
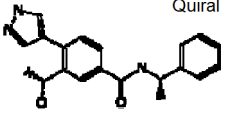
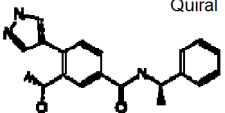
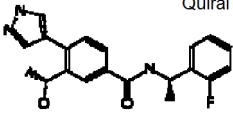
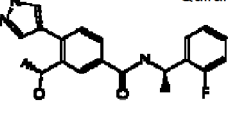
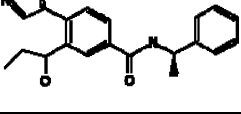
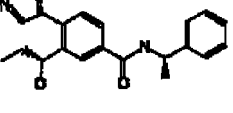
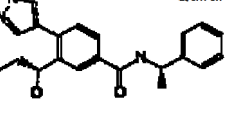
- El Ejemplo 271 se preparó a partir del Ejemplo 268C por reducción con triacetoxiborohidruro sódico en DCE (53 %). LCMS (ESI) m/z : 340,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 1,47 (d, J = 6,7 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,22 min (Método E), 1,19 min (Método F).

- Los compuestos enumerados en la Tabla 7 se prepararon mediante procedimientos similares descritos para los Ejemplos 268, 269, 270 y 271.

45

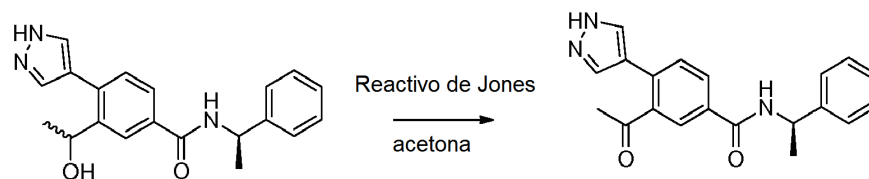
Tabla 7

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min)	RMN ¹ H (δ, ppm)
272		3-(hidroximetil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	322,2	E: 1,15 F: 1,19	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 5,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
273		3-(1-hidroxietil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	336,1	A:9,67 B:8,91	(400 MHz, cloroformo-d) 8,00 (s, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 7,38 - 7,28 (m, 4H), 7,24 - 7,13 (m, 3H), 6,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,07 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 1,56 (dd, J = 6,9, 2,1 Hz, 3H), 1,43 (dd, J = 6,5, 1,4 Hz, 3H)
274		3-(1-hidroxietil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-metoxi-1-feniletil]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	366,1	A:5,91 B:5,41	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,16 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 8,0, 1,8 Hz, 3H), 7,47 - 7,31 (m, 5H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 5,38 (dt, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 5,13 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,86 - 3,66 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
275		<i>N</i> -[1-(2-fluorofenil)etil]-3-formil-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	338,1	A:7,36 B:6,47	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10,21 (s, 1H), 9,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 5,43 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
276		<i>N</i> -[1-(2-fluorofenil)etil]-3-formil-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	338,1	A:7,31 B:6,42	(400 MHz, DMSO-d ₆) 10,21 (s, 1H), 9,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,03 (s a, 2H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 2H), 5,43 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,51 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
277		3-(1-hidroxietil)- <i>N</i> -[(1 <i>S</i>)-2-metoxi-1-feniletil]-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	366,1	A:9,26 B:8,51	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 2H), 7,43-7,40 (m, 4H), 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 8,4, 5,3 Hz, 1H), 5,13 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,86 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
278		<i>N</i> -[1-(2-fluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzamida	354,1	A:9,95 B:9,12	(400 MHz, cloroformo-d) 8,00 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,61 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,17 (s, 3H), 7,10 - 6,93 (m, 2H), 6,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,40 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 5,06 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 1,55 (dd, J = 6,9, 1,4 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H)

279		<i>N</i> -[1-(2-fluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietyl)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	354,1	A:9,94 B:9,13	(400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) 8,10 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,30-7,25(m, 2H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 6,67 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,50 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 5,15 (c, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 1,65 (dd, <i>J</i> = 7,0, 1,3 Hz, 3H), 1,53 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H)
280		3-(1-hidroxietyl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	336,1	A:5,44 B:5,14	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,13 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 8,1, 2,0 Hz, 3H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 10,2, 7,6 Hz, 3H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 5,27 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 5,11 (c, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H)
281		3-(1-hidroxietyl)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	336,1	A:5,42 B:5,10	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,14 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,69 (m, 3H), 7,42 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 3H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 5,28 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (c, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H)
282		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-fluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietyl)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	354,1	A:6,48 B:5,85	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,14 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,70 (m, 3H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 5,51 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (c, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 1,59 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H)
283		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2-fluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietyl)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	354,1	A:6,47 B:5,85	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,14 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,89-7,69 (m, 3H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 7,20 - 7,02 (m, 2H), 5,51 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (c, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 1,60 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H)
284		3-(1-hidroxiipropil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	350,2	E:1,32 F:1,31	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8,81 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 7,43 - 7,27 (m, 6H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 5,26 - 5,07 (m, 1H), 4,79-4,61 (m, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,49 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0,62 (m, 3H)
285		3-(1-hidroxiipropil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	350,1	A:10,40 B: 9,59	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,07 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,0 Hz, 3H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 11,0, 7,7 Hz, 3H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 5,27 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,65 (m, 1H), 1,76 (dc, <i>J</i> = 14,6, 7,1 Hz, 2H), 1,58 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)
286		3-(1-hidroxiipropil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	350,1	A:10,40 B: 9,57	(400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) 8,06 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,0 Hz, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 5,26 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,58 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)

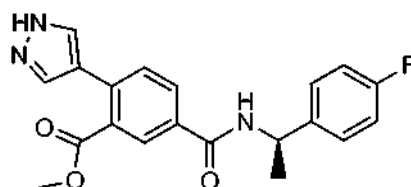
287		<i>N</i> -[1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	372,1	A:6,79 B:6,08	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,62 (m, 3H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 1H), 6,95 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,69 - 5,55 (m, 1H), 5,11 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (dd, J = 6,4, 3,5 Hz, 3H)
288		<i>N</i> -[1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	372,1	A:6,04 B:6,04	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (dd, J = 3,7, 2,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,64 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 1H), 7,02 - 6,87 (m, 2H), 5,69 - 5,55 (m, 1H), 5,11 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,45 (dd, J = 6,4, 3,5 Hz, 3H)
289		<i>N</i> -[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	374,1	E:1,33 F:1,36	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,88 - 8,71 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,78 (s a, 2H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,47 - 7,29 (m, 3H), 7,23 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,02 - 4,83 (m, 1H), 4,71-4,48 (m, 2H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
290		<i>N</i> -[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	374,1	E:1,25 F:1,29	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,78 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 - 7,66 (m, 3H), 7,44 - 7,27 (m, 3H), 7,21 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,84 (m, 1H), 4,69 - 4,49 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
291		<i>N</i> -[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	374,1	E:1,25 F:1,29	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,79 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,58 (m, 3H), 7,44 - 7,28 (m, 3H), 7,21 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 6,3, 4,1 Hz, 1H), 4,68 - 4,50 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
292		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	372,1	A:6,68 B:5,98	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (s a, 2H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (tt, J = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 2H), 5,61 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 5,10 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
293		<i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	372,1	A:6,65 B:5,95	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,73 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (tt, J = 8,4, 6,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,11 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
316		<i>N</i> -[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-(1-hidroxi-etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	384,0	A: 6,88 B: 6,26	(400 MHz, metanol-d ₄) 8,14 (dd, J = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 8,0, 2,1 Hz, 3H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,79 (dt, J = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 5,53-5,39 (m, 1H), 5,11 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (dd, J = 6,4, 1,1 Hz, 3H)

Ejemplo 294: (R)-3-Acetil-N-(1-feniletil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

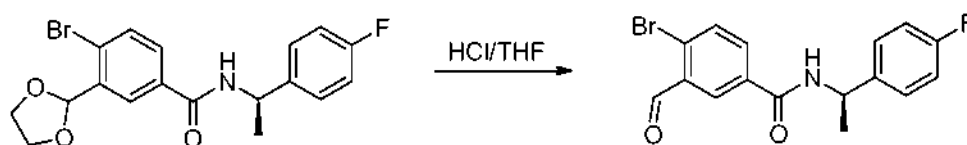


A una solución del Ejemplo 280 (21 mg, 0,063 mmol) en acetona (2 ml) se le añadió gota a gota reactivo de Jones (0,030 ml, 0,081 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y después se interrumpió con IPA. El disolvente se retiró. El residuo se suspendió en EtOAc, y después se añadió K₂HPO₄ ac. para ajustar el pH a 7-8. La mezcla se concentró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 294 (16 mg, 53,1 %). LCMS (ESI) m/z: 334,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,03-7,92 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29-7,17 (m, 1H), 5,27 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 6,99 min (Método A), 6,28 min (Método B).

Ejemplo 295: 5-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-(1H-pirazol-4-il)benzoato de (R)-metilo

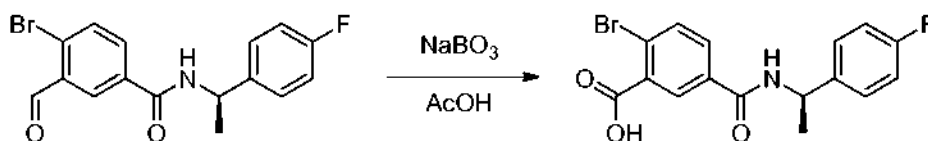


Ejemplo 295A: (R)-4-Bromo-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-formilbenzamida



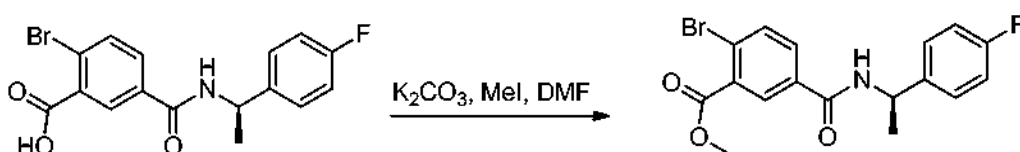
A una solución del Ejemplo 268A (0,37 g, 0,94 mmol) en THF (4 ml) se le añadió HCl concentrado (0,50 ml, 6,0 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 1 h. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con K₂HPO₄ ac. 1,5 M, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Ejemplo 295A (0,29 g, 88 %). LCMS (ESI) m/z: 382,0/384,0 [M+H+MeOH]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,38 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42-7,32 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 2H), 6,43 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,31 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 295B: Ácido (R)-2-bromo-5-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)benzoico



A una solución del Ejemplo 295A (0,26 g, 0,74 mmol) en HOAc (5 ml) se le añadió perborato sódico (0,23 g, 1,5 mmol). La reacción se agitó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente durante 6 h. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 295B (0,14 g, 52 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/z: 366,0/368,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,54-7,36 (m, 2H), 7,23-7,03 (m, 2H), 5,16 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 295C: 2-Bromo-5-((1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)benzoato de (R)-metilo

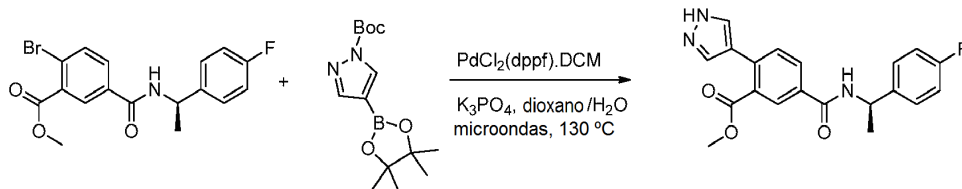


A una suspensión del Ejemplo 295B (0,12 g, 0,34 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron K₂CO₃ (0,14 g, 1,00 mmol) y MeI (0,50 ml de 2,0 M en TBME, 1,0 mmol). La reacción se agitó a ta durante 70 min. Se interrumpió con hielo-agua,

y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el Ejemplo 295C (0,14 g, 99 %) en forma de un aceite. LCMS (ESI) m/z : 380,0/382,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 295:

5

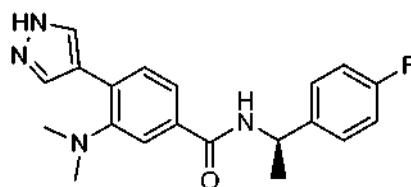


El Ejemplo 295 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en 268B reemplazando el Ejemplo 268A por el Ejemplo 295C. LCMS (ESI) m/z : 368,1, $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,24 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 7,74 min (Método A), 6,91 min (Método B).

10

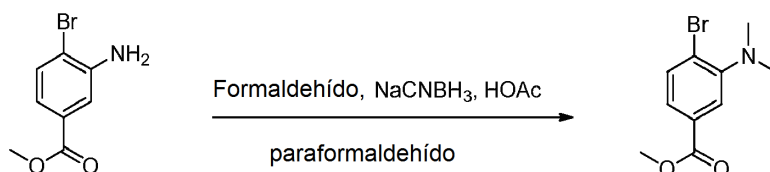
Ejemplo 296: (R)-3-(Dimetilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

15



Ejemplo 296A: 4-Bromo-3-(dimetilamino)benzoato de metilo

20

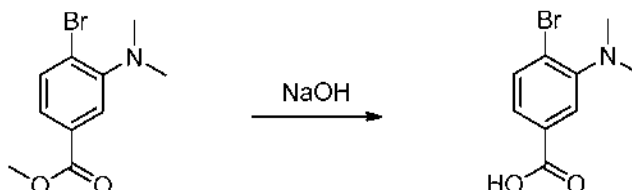


A una solución de 3-amino-4-bromobenzoato de metilo (0,10 g, 0,44 mmol en AcOH (4 ml) se le añadieron cianoborohidruro sódico (1,7 ml de 1 N en THF, 1,7 mmol) y paraformaldehído (52 mg, 1,7 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. El disolvente se retiró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Ejemplo 296A (0,11 g, 100 %). LCMS (ESI) m/z : 258,0/260,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,83 (s, 6H).

25

Ejemplo 296B: Ácido 4-bromo-3-(dimetilamino)benzoico, sal TFA

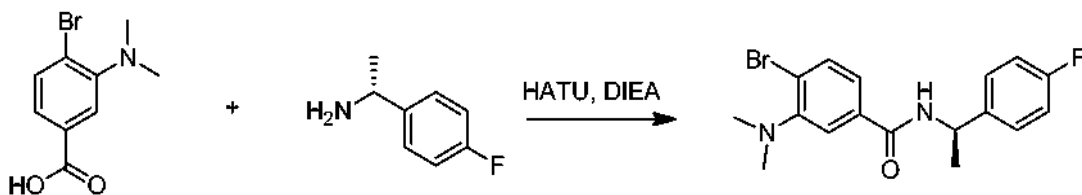
30



A una solución del Ejemplo 296A (0,11 g, 0,43 mmol) en EtOH (3 ml) se le añadió hidróxido sódico (1 N, 1,7 ml, 1,7 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió HCl acuoso (4 N) a la reacción para ajustar el pH a ~7-8. La mezcla se filtró, y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el Ejemplo 296B (0,12 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z : 244,0/246,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 2,88 (s, 6H).

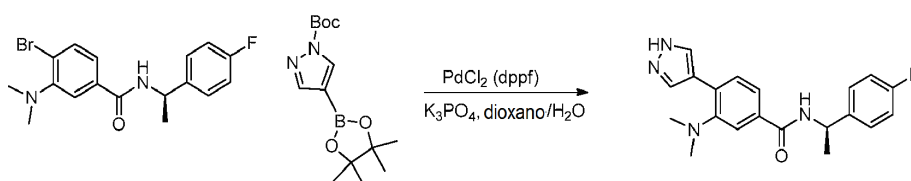
35

Ejemplo 296C: (R)-4-Bromo-3-(dimetilamino)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)benzamida



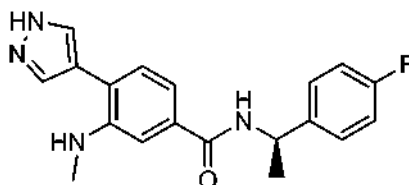
5 El Ejemplo 296C se preparó siguiendo un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 268A reemplazando ácido 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)benzoico con el Ejemplo 296B. LCMS (ESI) m/z: 365,0/367,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,72 -7,63 (m, 2H), 7,49-7,33 (m, 3H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,29-5,18 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

10 Ejemplo 296:

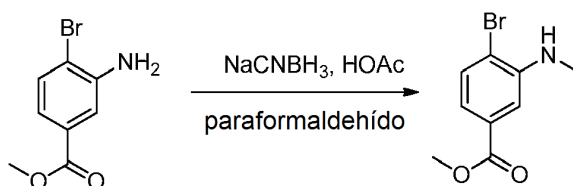


15 El Ejemplo 296 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 268B reemplazando el Ejemplo 268A con el Ejemplo 296C. LCMS (ESI) m/z: 353,1,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,12 (s a, 2H), 7,63-7,47 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 5,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,60 (s, 6H), 1,48 (d, J = 7,1 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,10 min (Método E), 1,54 min (Método F).

20 Ejemplo 297: (R)-N-(1-(4-Fluorofenil)etil)-3-(metilamino)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



Ejemplo 297A: 4-Bromo-3-(metilamino)benzoato de metilo

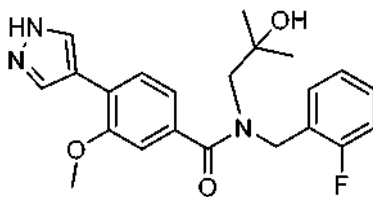


25 El Ejemplo 297A se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 296A usando 1 equivalente de paraformaldehído. LC-MS (ESI) m/z: 244,0/246,0 [M+H]⁺.

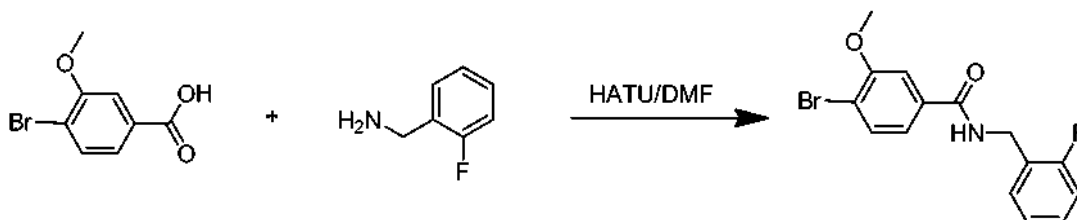
30 Ejemplo 297:

El Ejemplo 297 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 296 LCMS (ESI) m/z: 339,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,42 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 2H), 7,25-7,11 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 7,1 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,17 min (Método E), 1,32 min (Método F).

Ejemplo 298: N-(2-Fluorobencil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

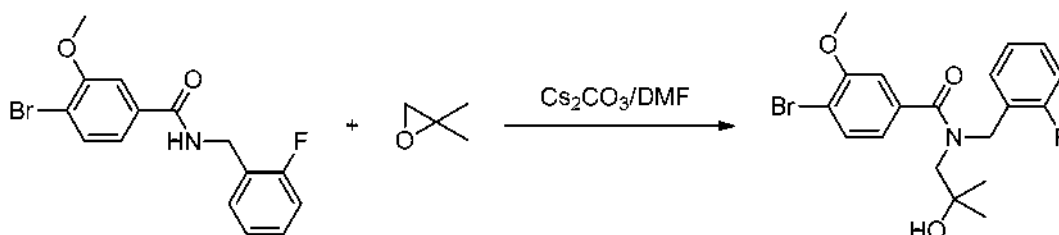


5 Ejemplo 298A: 4-Bromo-N-(2-fluorobencil)-3-metoxibenzamida



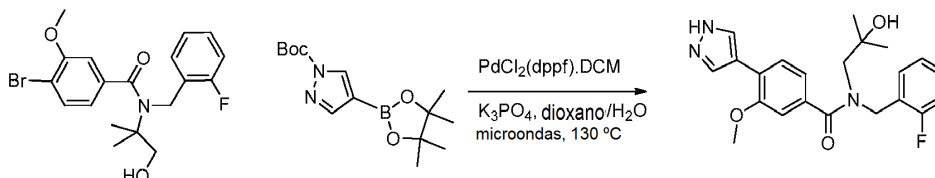
10 El Ejemplo 298A se preparó siguiendo un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 268A reemplazando el ácido 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)benzoico por el ácido 4-bromo-3-metoxibenzoico, y reemplazando (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina por (2-fluorofenil)metanamina. LCMS (ESI) m/z: 338,0/340,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,19-7,04 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 4,70 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H).

15 Ejemplo 298B: 4-Bromo-N-(2-fluorobencil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxibenzamida



20 A una solución del Ejemplo 298A (80 mg, 0,24 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron 2,2-dimetiloxirano (0,11 ml, 1,2 mmol) y Cs₂CO₃ (92 mg, 0,28 mmol). El vial cerrado herméticamente se agitó a 80 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron más porciones de 2,2-dimetiloxirano (0,11 ml, 1,18 mmol) y Cs₂CO₃ (92 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h más. La mezcla se enfrió a ta, y se diluyó con MeOH. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 298B. LCMS (ESI) m/z: 410,0/412,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 2H), 1,27 (s, 6H).

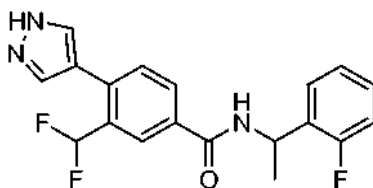
Ejemplo 298:



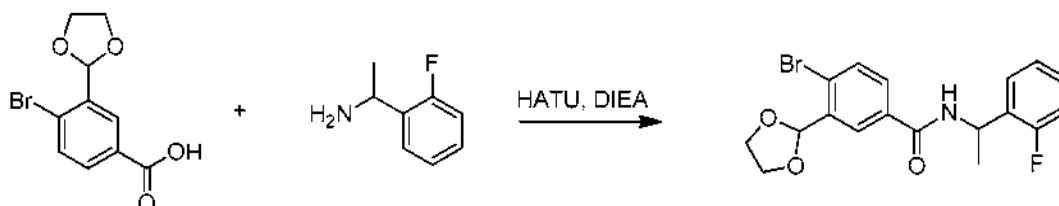
30 El Ejemplo 298 se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 268B reemplazando el Ejemplo 268A por el Ejemplo 298A. LCMS (ESI) m/z: 398,1 [M+H]⁺; RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,08-7,97 (m, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H), 5,26 (td, J = 6,3, 3,3 Hz, 1H), 4,44-4,21 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,52 min (Método E), 1,98 min (Método F).

35

Ejemplos 299, 300 y 301: 3-(Difluorometil)-N-(1-(2-fluorofenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida

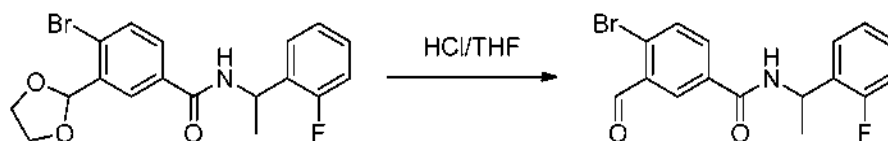


5 Ejemplo 299A: 4-Bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)-N-(1-(2-fluorofenil)etil)benzamida



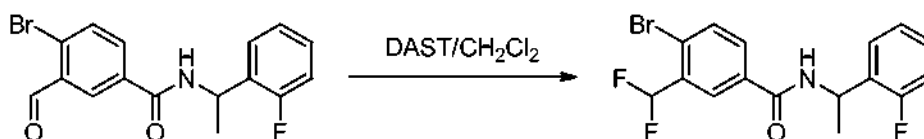
10 El Ejemplo 299A se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 268A reemplazando (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina por 1-(2-fluorofenil)etanamina. LCMS (ESI) m/z: 394,0/396,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71-7,59 (m, 2H), 7,35 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,16-7,00 (m, 3H), 6,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,45 (quin, J = 7,3 Hz, 1H), 4,26-4,02 (m, 4H), 1,68-1,56 (m, 3H).

15 Ejemplo 299B: 4-Bromo-N-(1-(2-fluorofenil)etil)-3-formilbenzamida



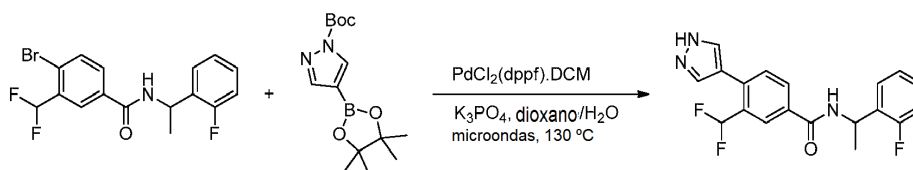
20 El Ejemplo 299B se preparó siguiendo un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 268C reemplazando el Ejemplo 268B por el Ejemplo 299A. LCMS (ESI) m/z: 350,0/352,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,28 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,08-6,92 (m, 2H), 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,38 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

25 Ejemplo 299C: 4-Bromo-3-(difluorometil)-N-(1-(2-fluorofenil)etil)benzamida



30 Un matraz de fondo redondo seco se cargó con el Ejemplo 299B (40 mg, 0,11 mmol) en DCM (2 ml). A éste se le añadió DAST (0,030 ml, 0,23 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta, se inactivó con una solución 1,5 M de fosfato potásico, y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en fase normal dio el Ejemplo 299C (20 mg, 47 %). LCMS (ESI) m/z: 372,0/374,0 [M+H]⁺.

35 Ejemplo 299:



40 El Ejemplo 299 se preparó siguiendo un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 268B reemplazando el Ejemplo 268A por el Ejemplo 299C. LCMS (ESI) m/z: 360,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H),

8,24 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,15-6,92 (m, 1H), 5,54-5,36 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,58 min (Método E), 1,66 min (Método F).

5 Ejemplos 300 y 301:

El Ejemplo de racemato 299 se separó por SFC quiral en CHIRALPAK® AD, 21 x 250 mm, 10 μ (MeOH al 12 %/CO₂ al 88 %) para dar el Ejemplo 300 (>99,0 % de e.e.) y el Ejemplo 301 (> 95,3 % de e.e.).

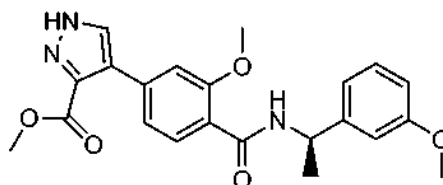
10 Ejemplo 300:

LCMS (ESI) m/z : 360,1 $[M+H]^+$; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,01 (a, 1H), 7,7 (a, 1H), 7,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 5,46-5,34 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,56 min (Método E) y 1,56 min (Método F).

Ejemplo 301:

LCMS (ESI) m/z : 360,1 $[M+H]^+$; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) 9,08 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), δ 8,20 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,01 (a, 1H), 7,7 (a, 1H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 7,06-6,90 (m, 1H), 5,50-5,26 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,57 min (Método E) y 1,56 min (Método F).

Ejemplo 302: 4-(3-Metoxi-4-((1-(3-metoxifenil)etil)carbamoil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de (R)-metilo

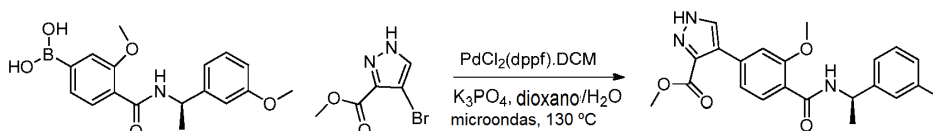


Ejemplo 302A: Ácido (R)-(3-metoxi-4-((1-(3-metoxifenil)etil)carbamoil)fenil) borónico



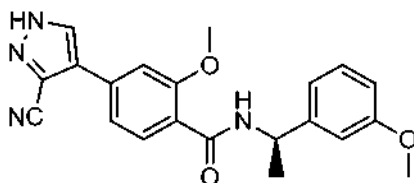
El Ejemplo 302A se preparó siguiendo un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 268A reemplazando ácido 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)benzoico por ácido 4-borono-2-metoxibenzoico, y reemplazando (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina por (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina LC-MS (ESI) m/z : 330,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 302:



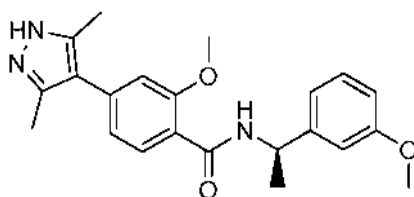
El Ejemplo 302 se preparó siguiendo un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 268B. LCMS (ESI) m/z : 410,2 $[M+H]^+$; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,33-7,20 (m, 2H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,77-3,68 (m, 6H), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,51 min (Método E) y 1,59 min (Método F).

Ejemplo 303: 4-(3-Ciano-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]benzamida



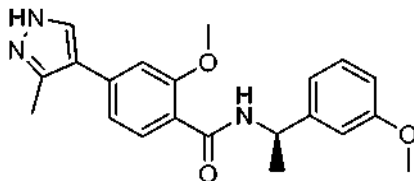
Este compuesto se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el Ejemplo 302. LCMS (ESI) m/z : 377,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,64 -8,41 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H), 6,80 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,09 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,43 (d, J = 7,0 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,60 min (Método E) y 1,61 min (Método F).

Ejemplo 304: 4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]benzamida



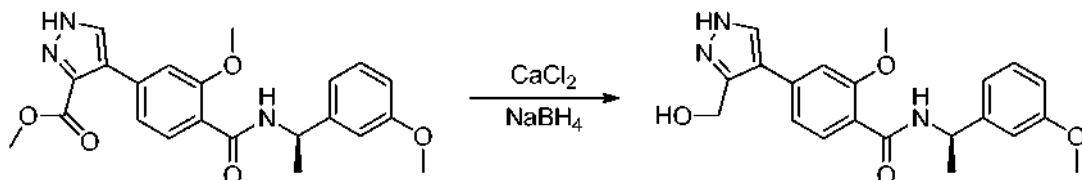
Este compuesto se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el Ejemplo 302. LCMS (ESI) m/z : 380,5 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33-7,18 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 4H), 6,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,10 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,44 (d, J = 7,1 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,38 min (Método E) y 1,51 min (Método F).

Ejemplo 305: 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]benzamida



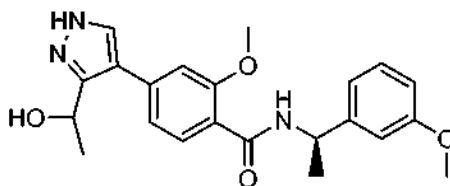
Este compuesto se preparó usando el mismo procedimiento que el descrito para el Ejemplo 302. LCMS (ESI) m/z : 366,1 $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,97 (s a, 2H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,11 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,1 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,37 min (Método E) y 1,45 min (Método F).

Ejemplo 306: (R)-4-(3-(Hidroximetil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-N-(1-(3-metoxifenil)etil)benzamida

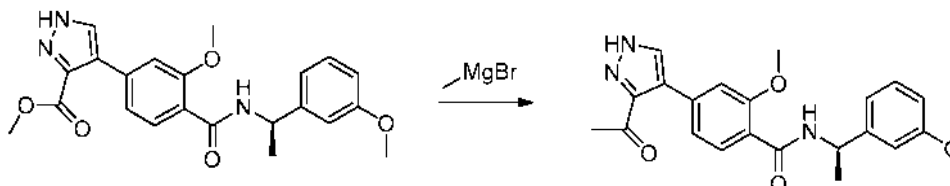


A una solución del Ejemplo 302 (17 mg, 0,041 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió cloruro cálcico (2,3 mg, 0,020 mmol). La mezcla resultante se agitó a -10 °C y se añadió lentamente una solución de borohidruro sódico (14 mg, 0,41 mmol) en etanol (0,50 ml). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de argón durante 40 min, y se inactivó con MeOH y agua. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 306 (4,2 mg, 20 %). LCMS (ESI) m/z : 382,2, $[M+H]^+$; RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,97 (s a, 2H), 6,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,59 (s a, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,1 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,32 min (Método E) y 1,47 min (Método F).

Ejemplo 307: 4-(3-(1-Hidroxietil)-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)benzamida



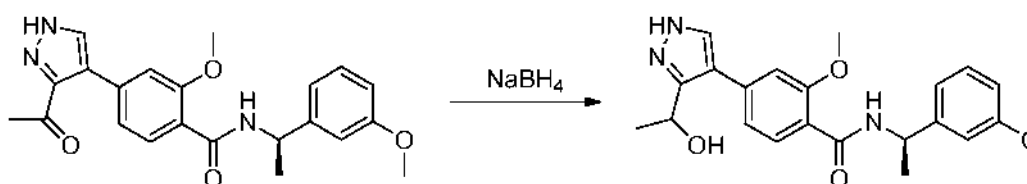
5 Ejemplo 307A: (R)-4-(3-Acetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxi-N-(1-(3-metoxifenil)etil)benzamida



10 El Ejemplo 307A se preparó siguiendo un procedimiento similar descrito en el Ejemplo 268 reemplazando el Ejemplo 268C con el Ejemplo 302. LCMS (ESI) m/z: 394,1, [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,82 (dt, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 5,20 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

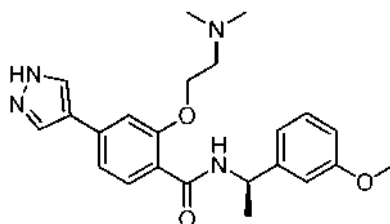
Ejemplo 307:

15



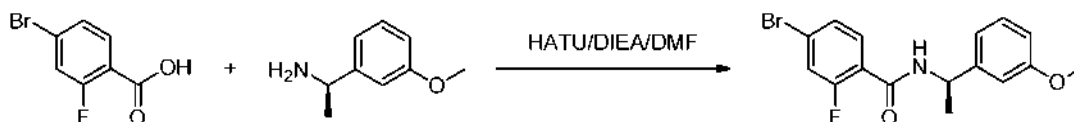
20 A una solución del Ejemplo 307A (10 mg, 0,020 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió borohidruro sódico (5,2 mg, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 307 (2,8 mg, 36 %). LCMS (ESI) m/z: 396,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49-7,33 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 6,97 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,10 (quin, J = 7,1 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 1,46 (s a, 3H), 1,45 (s a, 3H). TR de HPLC analítica = 1,30 min (Método E) y 1,32 min (Método F).

25 Ejemplo 308: 2-[2-(Dimetilamino)etoxi]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



Ejemplo 308A: (R)-4-Bromo-2-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)etil)benzamida

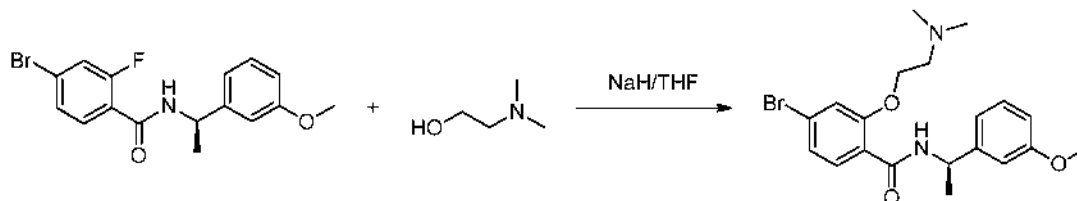
30



35 A una solución de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (0,30 g, 1,4 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (0,25 g, 1,6 mmol), HATU (0,63 g, 1,6 mmol) y DIEA (0,50 ml, 2,9 mmol) a ta. La reacción se agitó en una atmósfera de argón a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Ejemplo 308A (0,46 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z: 352,0/354,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,97 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 6,96 (dt, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,82 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 5,30 (td,

J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 308B: (R)-4-Bromo-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)benzamida



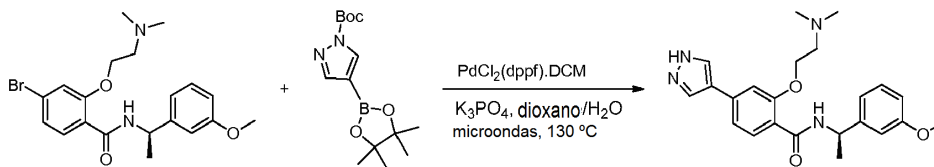
5

Se suspendió NaH (dispersión al 60 %, 34 mg, y 0,85 mmol) en 1 ml de THF. Se añadió 2-(dimetilamino)etanol (0,049 ml, 0,48 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Se añadió una solución de (R)-4-bromo-2-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)etil)benzamida (85 mg, 0,24 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a ta en una atmósfera de argón durante una noche. La reacción se interrumpió con EtOAc y agua. Las fases se separaron, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en fase normal para dar el Ejemplo 308B (0,10 g, 98 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) m/z: 421,0/423,0 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,77 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 5,44-5,28 (m, 1H), 4,16 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,68 (td, J = 5,4, 2,9 Hz, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

10

15

Ejemplo 308: (R)-[2-(Dimetilamino)etoxi]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida



20

A una solución de (R)-4-bromo-2-(2-(dimetilamino)etoxi)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)benzamida (Ejemplo 38A) (50 mg, 0,12 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (52 mg, 0,18 mmol), K₃PO₄ (41 mg, 0,4 mmol), PdCl₂(dppf) (8,7 mg, 0,012 mmol) y agua (0,5 ml) a ta. La reacción se purgó con N₂, y después se calentó con microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La solución orgánica se concentró, y el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 308 (62 mg, 87 %). LCMS (ESI) m/z: 409,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,57 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,19 (s a, 2H), 7,53 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,45-7,23 (m, 3H), 6,99 (s a, 2H), 6,85 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,12 (s a, 1H), 4,52 (s a, 2H), 3,77 (s a, 3H), 3,60-3,35 (m, 2H), 2,81 (d, J = 17,1 Hz, 6H), 1,47 (d, J = 5,8 Hz, 3H). TR de HPLC analítica = 1,08 min (Método E), 1,30 min (Método F).

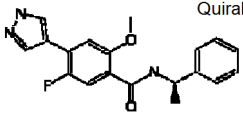
25

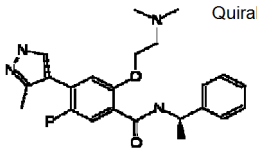
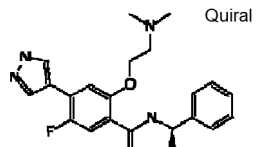
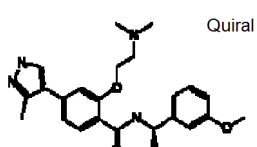
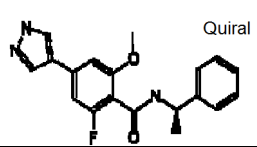
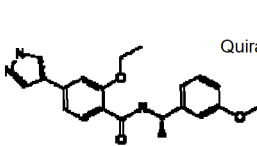
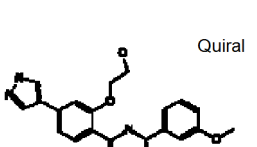
30

Los compuestos enumerados en la Tabla 8 se prepararon siguiendo el procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 308.

35

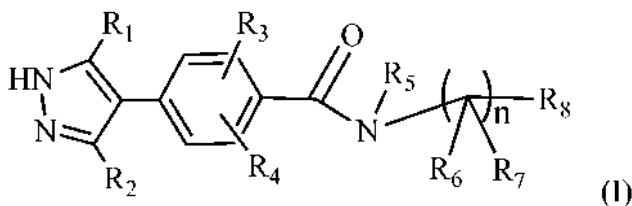
Tabla 8

Ej. N.º	Estructura	Nombre IUPAC	LCMS [M+H] ⁺	Método de HPLC, TR (min)	RMN ¹ H (δ, ppm)
190		5-fluoro-2-metoxi-N-[(1R)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	340,1	E: 1,52 F: 1,56	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,50 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,51 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,31 (m, 5H), 7,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,12 (s a, 1H), 3,98 (s a, 3H), 1,46 (d, J = 4,9 Hz, 3H)

309		2-[2-(dimetilamino)etoksi]-5-fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-[(1R)-1-feniletil]benzamida	411,2	E: 1,14 F: 1,47	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,37 (d, J = 4,6 Hz, 5H), 7,26 (s a, 1H), 7,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,08 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,36 (s a, 2H), 3,51 - 3,23 (m, 2H), 2,70 (s a, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
310		2-[2-(dimetilamino)etoksi]-5-fluoro-N-[(1R)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	397,2	E: 1,13 F: 1,43	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,15 (s a, 2H), 7,46 - 7,19 (m, 8H), 5,08 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,42 (s a, 2H), 3,51 - 3,30 (m, 2H), 2,73 (s a, 6H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
311		2-[2-(dimetilamino)etoksi]-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida	423,2	E: 1,02 F: 1,27	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,04-7,81 (m, 2H), 7,32 - 7,11 (m, 3H), 7,00 - 6,89 (m, 2H), 6,81 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,33 (s a, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,69 (s a, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
312		2-fluoro-6-metoksi-N-[(1R)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	340,1	E: 1,27 F: 1,36	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 5,08 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
313		2-etoksi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	366,1	E: 1,49 F: 1,50	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,19 (s a, 2H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 3H), 7,04 - 6,92 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,26 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H)
314		2-(2-metoxietoksi)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	396,1	E: 1,43 F: 1,60	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 6,85 - 6,76 (m, 1H), 5,14 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,83 - 3,64 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 1,44 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
315		2-(2-hidroxietoksi)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida	382,1	E: 1,22 F: 1,23	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,45-7,98 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 5,23 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,13 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,31 (s a, 2H), 3,86 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, NR_aR_a, -O-alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₂ se selecciona independientemente entre H, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNaR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNaR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, O-alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₅ se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alqueno C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)(CH₂)_rNaR_a, -(CH₂)_rCN, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

como alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando n es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes pueden formar un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e y dos grupos R₇ son los dos hidrógeno;

R₈ se selecciona entre arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-5 R_g;

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, =O, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄; nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo, y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e, como alternativa, dos grupos R₉ adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S(O)_p, en donde los anillos carbocíclicos y heterocíclicos están sustituidos con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, C(=O)NR_fR_f, S(O)_pNR_fR_f, y -(CH₂)_rNR_fR_f;

R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, O-alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₂ se selecciona independientemente entre H, OH, CN, -NR_aR_a, -C(=O)OR_b y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, (CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

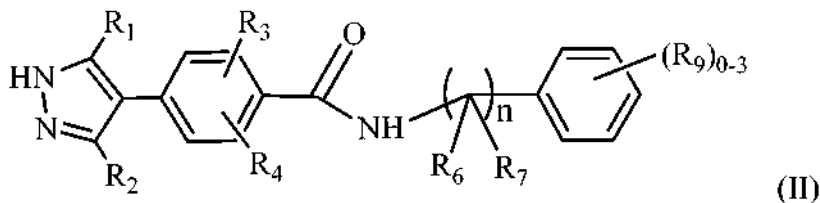
R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alquienilo C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

como alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando n es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes pueden formar un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e y dos grupos R₇ son los dos hidrógeno;

R₈ se selecciona independientemente entre arilo y heteroarilo, cada uno sustituido con 0-3 R_g; y

R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula (II):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R₁ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₂ se selecciona independientemente entre H, -C(=O)OR_b y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e;

R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, O-alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alquienilo C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

como alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando n es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes pueden formar un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e y dos grupos R₇ son los dos hidrógeno;

R₉ se selecciona entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, nitro, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquienilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquienilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquienilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquienilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-

heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquiniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

5 R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

10 R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, O-alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

15 4. El compuesto de la reivindicación 3 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

20 R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rOC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, (CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

25 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alqueniilo C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

como alternativa, R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e; como alternativa, cuando n es 2 o 3, dos grupos R₆ adyacentes pueden formar un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e y dos grupos R₇ son los dos hidrógeno;

30 R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

35 R_a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquiniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e;

40 R_b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquiniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-5 R_e;

R_c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alqueniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquiniilo C₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, carbociclilo C₃₋₆ y heterociclilo;

R_d, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e;

45 R_e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R_f, alqueniilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂H, -(CH₂)_rOR_f, S(O)_pR_f, S(O)_pNR_fR_f y -(CH₂)_rNR_fR_f;

50 R_f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, O-alquilo C₁₋₅, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

55 5. El compuesto de la reivindicación 4, o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R₃ se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)O R_b, -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e;

R₄ se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br y alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R_e;

60 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-4 R_e, alqueniilo C₂₋₄ sustituido con 0-3 R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_r-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R_e y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-3 R_e; o R₆ y R₇ junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R_e;

65 R₉ se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₄, -(CHR_d)_rS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CHR_d)_rOR_b, -(CHR_d)_rCN, -(CHR_d)_rNR_aR_a, -(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)OR_b, -(CHR_d)_rC(=O)R_b, -(CHR_d)_rOC(=O)R_b, -(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a, -(CHR_d)_r-cicloalquilo, -(CHR_d)_r-heterociclilo, -(CHR_d)_r-arilo y -(CHR_d)_r-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e;

$R_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

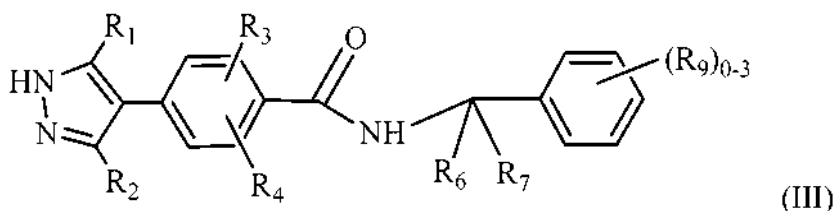
R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, O-alquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

6. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la Fórmula (III):



o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R_3 se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-OR_b$, $S(O)_2R_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_4 se selecciona independientemente entre H, F, metilo y etilo;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , alquenilo C_{2-4} , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ; o R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_9 se selecciona entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} , $-NHS(O)_2R_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alquenilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquinilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, O-alquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

7. El compuesto de la reivindicación 6 o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

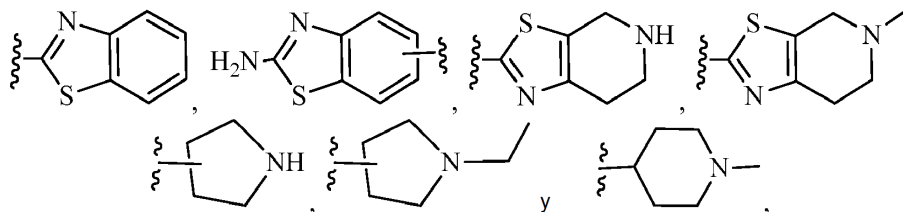
R_3 se selecciona independientemente entre F, Cl, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , O-alquilo C_{1-4} sustituido

con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ y $S(O)_2$ alquilo 1-4;

R_4 se selecciona independientemente entre H y F;

R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , alqueno C_{2-4} , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNHS(O)_2$ alquilo 1-4, $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ; o R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} , $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)_2NR_aR_a$, $-OR_b$, $-C(=O)OR_b$, $-NHC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $C(=O)N$ Halquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $C(=O)NH(CH_2)_r$ cicloalquilo C_{3-6} , $C(=O)NH(CH_2)_r$ heterociclo en donde el heterociclo se selecciona entre



en donde dichos alquilo, cicloalquilo o heterociclilo están sustituidos con 0-4 R_e ;

R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , carbociclilo C_{3-6} y heterociclilo;

R_d , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2H , $-(CH_2)_rOR_f$ y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH₂, OH, O-alquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} y fenilo; y

r , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

8. El compuesto de la reivindicación 1, o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R_1 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_2 se selecciona independientemente entre H, $-C(=O)OR_b$ y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e ;

R_3 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rCN$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ;

R_4 se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, O-alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;

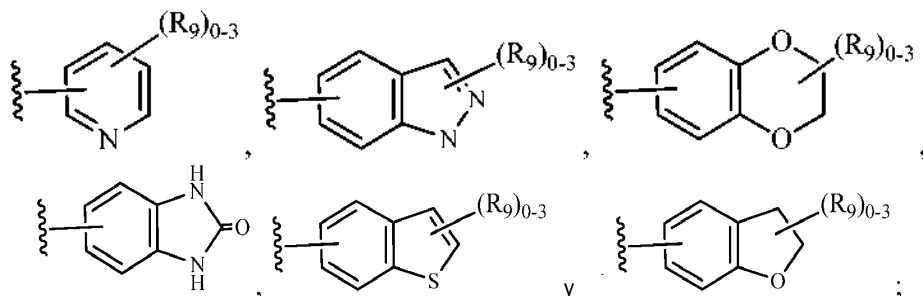
R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R_e ; o R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_8 es heteroarilo sustituido con 0-3 R_g ; y

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alqueno C_{2-4} , nitro, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rCN$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo, $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo, $-(CHR_d)_r$ -arilo y $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R_e .

9. El compuesto de la reivindicación 8, o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R_8 se selecciona independientemente entre

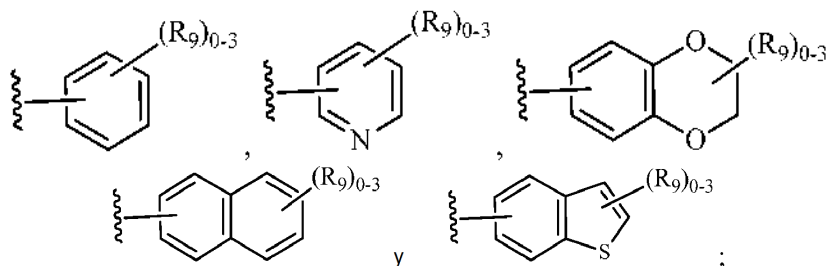


5

y
 R_9 es -OH.

10. El compuesto de la reivindicación 1, o un enantiómero, un diastereómero, un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

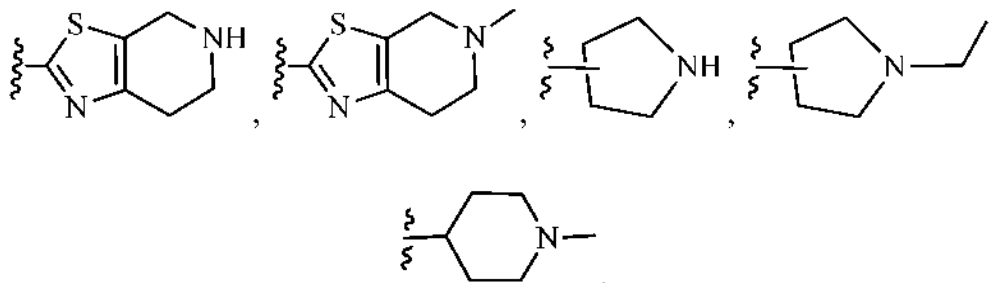
R_1 se selecciona independientemente entre H, CN, y alquilo C_{1-4} ;
 R_2 es H;
 R_3 se selecciona independientemente entre F, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e , -O-alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R_e ;
 R_4 se selecciona independientemente entre H y F;
 R_6 y R_7 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-4 R_e , alqueno C_{2-4} , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ y $-(CH_2)_rNHS(O)_2R_c$;
 como alternativa, R_6 y R_7 junto con el átomo de carbono al que están unidos ambos forman un cicloalquilo sustituido con 0-5 R_e ; como alternativa, cuando n es 2, dos grupos R_6 adyacentes pueden formar un ciclopropilo y dos grupos R_7 son los dos hidrógeno;
 R_8 se selecciona entre



25

R_9 se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C_{1-4} , $-NHS(O)_2$ alquilo C_{1-4} , $-S(O)_2NR_aR_a$, $-OR_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)NH(CH_2)_r$ cicloalquilo C_{3-6} , $C(=O)NH(CH_2)_r$ -heterociclo, en donde el heterociclo se selecciona entre

30



35

en donde dichos alquilo, cicloalquilo o heterociclilo están sustituidos con 0-4 R_e
 R_a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, CN, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;
 R_b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;
 R_c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;
 R_e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , F, y OH;
 R_f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, NH_2 , OH, O-alquilo C_{1-5} , alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} ;

n, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; y
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente del mismo, que se selecciona entre:

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

3-metoxi-*N*-(3-metoxibencil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (1);
N-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (2);
N-(2-clorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (3);
 (+/-)-*N*-(1-(2-clorofenil)etil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (4);
 (S)-*N*-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (5);
N-(3-hidroxibencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (6);
 (R)-3-metoxi-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (7);
 3-((3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamido)metil)benzoato de metilo (8);
 3-metoxi-*N*-(2-feniltiazol-4-il)metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (9);
 3-metoxi-*N*-(2-morfolino-1-feniletíl)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (10);
 (2-(3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamido)-2-feniletíl)carbamato de *terc*-butilo (11);
N-(2-amino-1-feniletíl)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (12);
 3-metoxi-*N*-(2-(4-metilpiperazin-1-il)-1-feniletíl)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (13);
 3-metoxi-*N*-(1-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (14);
 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(piridin-2-ilmetil)benzamida (15);
N-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (16);
N-(3-fluorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (17);
N-([1,1'-bifenil]-3-ilmetil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (18);
 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(piridin-3-ilmetil)benzamida (19);
 3-metoxi-*N*-(1-feniletíl)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (20);
 3-metoxi-*N*-(2-metoxibencil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (21);
 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(2-(trifluorometoxi)bencil)benzamida (22);
 3-metoxi-*N*-(2-metilbencil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (23);
N-(4-fluorofenil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (24);
N-(2-fluorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (25);
 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(2-(trifluorometil)bencil)benzamida (26);
N-bencil-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (27);
 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3-(trifluorometoxi)bencil)benzamida (28);
N-(2,3-diclorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (29);
 3-metoxi-*N*-(2-fenilpropan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (30);
N-(2-hidroxibencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (31);
 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)bencil)benzamida (32);
N-(4-clorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (33);
N-(3-clorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (34);
N-(2-clorofenil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (35);
 3-metoxi-*N*-fenetil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (36);
N-(4-cloro-2-(isobutilsulfonil)bencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (37);
N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (38);
N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (39);
N-((1*R*,2*S*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (40);
N-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (41);
N-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (42);
 (R)-*N*-(1-(2-clorofenil)etil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (43);
 (S)-*N*-(1-(2-clorofenil)etil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (44);
N-(4-bromo-2-clorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (45);
N-(2-cloro-4-isobutoxibencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (46);
N-(4-cloro-2-(isobutiltio)bencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (47);
N-(2-cloro-4-fenoxibencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (48);
N-(2-fluoro-5-metoxibencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (49);
N-(2,4-difluoro-3-metoxibencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (50);
N-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (51);
N-(3,5-difluorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (52);
 (+/-)-*N*-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (67);
 (+/-)-3-metoxi-*N*-(trans-2-fenilciclopropil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (68);
N-(2,5-difluorobencil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (69);
 3-metoxi-*N*-metil-*N*-fenetil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (70);
N-bencil-3-metoxi-*N*-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (71);
 (R)-3-metoxi-*N*-(1-feniletíl)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (72);
 (R)-*N*-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (73);
 (R)-3-metoxi-*N*-(1-(naftalen-2-il)etil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (74);

- 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(3,4,5-trifluorobencil)benzamida (75);
 N-(2,5-diclorobencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (76);
 N-((2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (77);
 N-(3-(difluorometoxi)bencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (78);
 5 N-(3,4-difluorobencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (79);
 N-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (80);
 (+/-)-3-metoxi-N-(1-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (81);
 N-(2-cloro-5-fluorobencil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (82);
 N-(2-clorobencil)-2-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (53);
 10 2-metoxi-N-(3-metoxibencil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (54);
 (R)-2-metoxi-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (55);
 3-metoxi-N-(3-metoxibencil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida (56);
 N-(2-clorobencil)-3-metoxi-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)benzamida (57);
 N-(3-metoxibencil)-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (58);
 15 3-fluoro-N-(3-metoxibencil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (59);
 (R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-2-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (60);
 (R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-2-(metilsulfonyl)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (61);
 (R)-2-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (62);
 N-(2-clorobencil)-3-(2-(dimetilamino)etoxi)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (63);
 20 ácido 3-((3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamido)metil)benzoico (64);
 3-metoxi-N-(3-(metilcarbamoil)bencil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (65);
 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(3-(pirrolidina-1-carbonil)bencil)benzamida (66);
 3-metoxi-N-(3-((1-metilciclopropil)carbamoil)bencil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (83);
 3-metil-N-[(1R)-1-feniletil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (84);
 25 N-({3-[(dimetilamino)metil]fenil}metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (85);
 N-(1H-indazol-4-ilmetil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (86);
 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-({3-(pirrolidin-1-il)fenil}metil)benzamida (87);
 N-[(2-cloro-3,6-difluorofenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (88);
 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-[(2,4,6-trifluorofenil)metil]benzamida (89);
 30 N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (90);
 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-[(2,3,5-trifluorofenil)metil]benzamida (91);
 (3R)-3-({3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil}formamido)-3-fenilpropanoato de metilo (92);
 N-[(2,4-diclorofenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (93);
 N-[(3-metanosulfonamidofenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (94);
 35 N-({3-(dimetilamino)fenil}metil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (95);
 N-[(4-fluorometoxifenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (96);
 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-[(2,3,6-trifluorofenil)metil]benzamida (97);
 N-[(2,6-difluorofenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (98);
 N-[(4-cloro-2-fluorofenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (99);
 40 3-metoxi-N-({3-(N-metilacetamido)fenil}metil)-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (100);
 N-[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (101);
 3-metoxi-N-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-5-il)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (102);
 3-cloro-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (103);
 N-(1-benzotiofen-5-ilmetil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (104);
 45 N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (105);
 N-[(1R)-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (106);
 N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (107);
 3-({3-metil-4-(1H-pirazol-4-il)fenil}formamido)metilbenzoato de metilo (108);
 2-cloro-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (109);
 50 2-fluoro-3-metoxi-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (110);
 N-1-(4-fluorofenil)propan-2-il]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (111);
 N-[(1R,2R)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (112);
 N-[(1S,2S)-1-hidroxi-3-metoxi-1-fenilpropan-2-il]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (113);
 3-metoxi-N-[2-(3-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (114);
 55 (2S)-2-({3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil}formamido)-3-fenilpropanamida (115);
 3-metoxi-N-[1-(3-metoxifenil)ciclopropil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (116);
 3-metoxi-N[(2R)-2-fenilpropil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (117);
 N-(2-ciano-2-feniletil)-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (118);
 (2S)-3-(4-fluorofenil)-2-({3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)fenil}formamido)-N,N-dimetilpropanamida (119);
 60 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etil}benzamida (120);
 3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)-N-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}benzamida (121);
 N-[2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (122);
 N-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (123);
 N-[2-(3-hidroxifenil)etil]-3-metoxi-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (124);
 65 3-metoxi-N-[2-fenil-2-(pirrolidin-1-il)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (125);
 3-metoxi-N-[2-(2-metoxifenil)etil]-4-(1H-pirazol-4-il)benzamida (126);

- N*-[(2*S*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (127);
N-[(2*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (128);
 3-metoxi-*N*-[(2*S*)-2-fenilpropil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (129);
 5 *N*-[(2*R*)-2-hidroxi-2-feniletetil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (130);
N-[2-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (131);
 3-metoxi-*N*-[2-fenil-2-(piperazin-1-il)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (132);
N-[(2*R*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (133);
 2-fluoro-5-([3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]formamido)metilbenzoato de metilo (134);
 3-metoxi-*N*-[1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (135);
 10 *N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)benzamida (136);
N-[(1*R*)-1-feniletetil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)benzamida (137);
N-[(3-cianofenil)metil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (138);
N-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (139);
N-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (140);
 15 *N*-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (141);
N-[(4-cianofenil)metil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (143);
 3-ciano-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (144);
N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (145);
N-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzamida (147);
 20 *N*-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (148);
N-[(2-cloro-4-fluorofenil)metil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (149);
N-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (150);
N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (151);
N-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzamida (152);
 25 4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]-3-metilbenzamida (153);
 3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-*N*-[(1*R*)-1-feniletetil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (154);
 (3*R*)-3-([3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]formamido)-3-fenilpropanoato de metilo (155);
 3-(difluorometoxi)-*N*-[(1*R*)-1-feniletetil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (156);
 3-metoxi-*N*-[(1*S*)-2-metoxi-1-feniletetil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (157);
 30 *N*-[1-(2-fluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (158);
N-[1-(6-hidroxipiridin-2-il)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (159);
 3-(difluorometoxi)-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletetil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (160);
 2-(hidroximetil)-*N*-[(3-metoxifenil)metil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (161);
N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (162);
 35 *N*-[1-(2-fluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (163);
 3-(difluorometoxi)-*N*-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (164);
N-[1-(2-fluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (165);
N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (166);
N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (167);
 40 *N*-[1-(6-hidroxipiridin-2-il)etil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (168);
N-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (169);
N-[(1*R*)-1-(2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-il]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (170);
N-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (171);
 3-metoxi-*N*-[(1*R*)-1-(naftalen-1-il)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (172);
 45 3-metoxi-*N*-[(1*R*)-1-(2-metoxifenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (173);
N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (174);
N-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2,3-dihidroxipropil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (175);
N-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (176);
N-[(1*R*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (177);
 50 *N*-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (178);
N-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (179);
N-[(2-etilfenil)metil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (180);
N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (181);
N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (182);
 55 *N*-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-hidroxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (183);
N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzamida (184);
N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (185);
 2,5-difluoro-*N*-[(1*R*)-1-feniletetil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (186);
 3-metoxi-*N*-(3-oxo-1-fenilbutan-2-il)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (187);
 60 3-metanosulfonil-*N*-[(1*R*)-1-feniletetil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (188);
N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-2-metoxi-4-[3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]benzamida (189);
 3-etoxi-*N*-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (191);
 3-etoxi-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletetil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (192);
 3-ciano-*N*-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (193);
 65 3-ciano-*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-feniletetil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (194);
N-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-etil]-3-etoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (195);

- 3-(difluorometoxi)-*N*-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxietil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (196);
N-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxietil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (197);
 3-ciano-*N*-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxietil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (198);
N-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxietil]-2-fluoro-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (199);
 5 3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxietil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (200);
N-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxietil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (201);
N[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxietil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)-3-(trifluorometil)benzamida (202);
N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (203);
N-[(2*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (204);
 10 *N*-[(2-fluorofenil)-2-hidroxietil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (205);
N-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (206);
N-[(2,6-difluorofenil)etil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (207);
N-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (208);
N-[(1*R*)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (209);
 15 *N*-[(2*S*)-3,4-dihidroxi-1-fenilbutan-2-il]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (210);
N-bencil-2-(2-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (211);
N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (212);
N-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzamida (213);
 2-amino-*N*-[(3-metoxifenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (214);
 20 *N*-[(1*R*,2*R*)-1,3-dihidroxi-1-fenilpropan-2-il]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (215);
N-[(2*S*,3*S*)-3,4-dihidroxi-1-fenilbutan-2-il]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (216);
N-[(2*S*,3*S*)-3,4-dihidroxi-1-fenilbutan-2-il]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (217);
N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (218);
N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (219);
 25 2-amino-*N*-(3-fenilpropil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (220);
N-[(2-cloro-6-fluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (221);
 3-metoxi-*N*-(1-fenilciclobutil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (222);
N-[1-(2-cloro-6-fluorofenil)etil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (223);
N-[(1*S*,2*S*)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (224);
 30 *N*-[(1*S*,2*S*)-2,3-dihidroxi-1-fenilpropil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (225);
N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (226);
N-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (228);
 2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*[(3-sulfamoilfenil)etil]benzamida (230);
 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*[(3-sulfamoilfenil)etil]benzamida (231);
 35 *N*-(1-amino-3-fenilpropan-2-il)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (232);
N-(1-amino-3-fenilpropan-2-il)-2-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (233);
N-[(3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil]fenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (234);
N-[(3-(dimetilcarbamoil)fenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (235);
N-[(3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (236);
 40 *N*-[(3-(etilcarbamoil)fenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (237);
N-[(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (238);
 Ácido 3-[(3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]formamido}etil]benzoico (239);
N-[(3-(etilcarbamoil)fenil)etil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (240);
N-[(3-[(2*S*)-1-etilpirrolidin-2-il]etil]carbamoil}fenil]etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (241);
 45 ácido 2-fluoro-5-[(3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]formamido}etil]benzoico (242);
N-[(3-[(ciclopropilmetil)carbamoil]fenil)etil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (243);
N-[(3-(ciclopropilcarbamoil)fenil)etil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (244);
 3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3-[(2*R*)-pirrolidin-2-il]etil]carbamoil}fenil]etil]benzamida (245);
 3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(3-[(4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbamoil}fenil]etil]benzamida
 50 (246);
 3-metoxi-*N*-(3-[(5-metil-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-[1,3]tiazolo[5,4-*c*]piridin-2-il)carbamoil}fenil]etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (247);
 3-metoxi-*N*-(3-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil}fenil]etil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (248);
 2-metoxi-*N*-(3-[(1-metilpiperidin-4-il)carbamoil}fenil]etil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (249);
 55 *N*-[(3-carbamoilfenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (250);
 ácido (3*R*)-3-[(3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]formamido}-3-fenilpropanoico (251);
 (3*R*)-*N*-metil-3-[(3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]formamido}-3-fenilpropanamida (252);
 (3*R*)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[(3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]formamido}-3-fenilpropanamida (253);
N-[(1*S*)-2-amino-1-feniletil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (254);
 60 *N*-[(2*S*)-2-[(3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]formamido}-2-feniletil]acetamida (255);
N-[(1*S*)-2-amino-1-feniletil]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (256);
N-[(1*S*)-2-amino-1-feniletil]-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (257);
N-[(1*S*)-2-amino-1-feniletil]-3-(2-hidroxietoxi)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (258);
N-[(2*S*)-2-[(3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil]formamido}-2-feniletil]acetamida (259);
 65 *N*-[(1*S*)-2-metanasulfonamido-1-feniletil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (260);
N-[(1*S*)-2-ciclopropanosulfonamido-1-feniletil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (261);

- N*-[(1*S*)-2-etanosulfonamido-1-feniletíl]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (262);
N-[(1*S*)-2-(dimetilamino)-1-feniletíl]-3-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (263);
N-[(1*R*)-1-(2,6-difluorofenil)propil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (264);
N-[(1*S*)-1-(2,6-difluorofenil)-2-(etilamino)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (265);
5 *N*-[(1*S*)-2-(ciclopropilamino)-1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (266);
3-metoxi-*N*-[[2-(propan-2-il)fenil]metil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (267);
N-[(*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (268, 269, 270);
N-[(1*R*)-1-(4-fluorofenil)etil]-3-(hidroximetil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (271);
3-(hidroximetil)-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (272);
10 3-(1-hidroxietil)-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (273);
3-(1-hidroxietil)-*N*-[(1*S*)-2-metoxi-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (274);
N-[1-(2-fluorofenil)etil]-3-formil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (275);
N-[1-(2-fluorofenil)etil]-3-formil-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (276);
3-(1-hidroxietil)-*N*-[(15)-2-metoxi-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (277);
15 *N*-[1-(2-fluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (278);
N-[1-(2-fluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (279);
3-(1-hidroxietil)-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (280);
N-[(1*R*)-1-(2-fluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (282);
3-(1-hidroxipropil)-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (284);
20 3-(1-hidroxipropil)-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (285);
N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (287);
N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (289);
N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (290);
N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (291);
25 *N*-[(1*R*)-1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (292);
N-[(1*R*)-1-(2,6-difluorofenil)etil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (293);
N-[1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil]-3-(1-hidroxietil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (316);
(*R*)-3-acetil-*N*-(1-feniletíl)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (294);
5-(1-(4-fluorofenil)etil)carbamoil)-2-(1*H*-pirazol-4-il)benzoato de (*R*)-metilo (295);
30 (*R*)-3-(dimetilamino)-*N*-(1-(4-fluorofenil)etil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (296);
(*R*)-*N*-(1-(4-fluorofenil)etil)-3-(metilamino)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (297);
N-(2-fluorobencil)-*N*-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-metoxi-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (298);
3-(difluorometil)-*N*-(1-(2-fluorofenil)etil)-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (299, 300, 301);
4-(3-metoxi-4-((1-(3-metoxifenil)etil)carbamoil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de (*R*)-metilo (302);
35 4-(3-ciano-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxi-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]benzamida (303);
4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxi-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]benzamida (304);
4-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxi-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]benzamida (305);
(*R*)-4-(3-(Hidroximetil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxi-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)benzamida (306);
4-(3-(1-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxi-*N*-((*R*)-1-(3-metoxifenil)etil)benzamida (307);
40 2-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (308);
5-fluoro-2-metoxi-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (190);
2-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-fluoro-4-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]benzamida (309);
2-[2-(dimetilamino)etoxi]-5-fluoro-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (310);
2-[2-(dimetilamino)etoxi]-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)benzamida (311);
45 2-fluoro-6-metoxi-*N*-[(1*R*)-1-feniletíl]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (312);
2-etoxi-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (313);
2-(2-metoxietoxi)-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (314); y
2-(2-hidroxietoxi)-*N*-[(1*R*)-1-(3-metoxifenil)etil]-4-(1*H*-pirazol-4-il)benzamida (315).
- 50 12. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en terapia.
- 55 14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-11 o una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos asociados a una actividad de Rho cinasa aberrante.
15. El compuesto, o la composición, para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con el músculo liso, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, trastornos neuropáticos, trastornos oncológicos y un trastorno autoinmune.
- 60 16. El compuesto, o la composición, para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en angina, aterosclerosis, ictus, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, enfermedad vascular periférica,
- 65

estenosis, vasoespasma, hipertensión e hipertensión pulmonar.

5 17. El compuesto, o la composición, para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho trastorno relacionado con el músculo liso se selecciona del grupo que consiste en glaucoma, disfunción eréctil, y asma bronquial.

18. El compuesto, o la composición, para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho trastorno autoinmune se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable y esclerosis sistémica.