

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 351**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/4155	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
C07D 231/40	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	A61P 15/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
A61K 31/415	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2015 PCT/IB2015/054164**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15186056**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2015 E 15728640 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 3152199**

54 Título: **Compuestos de pirazol y su uso como bloqueadores de canales de calcio de tipo T**

30 Prioridad:

03.06.2014 WO PCT/IB2014/061901

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

15.01.2019

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**SIEGRIST, ROMAIN;
HEIDMANN, BIBIA;
STAMM, SIMON;
GATFIELD, JOHN y
BEZENCON, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 696 351 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirazol y su uso como bloqueadores de canales de calcio de tipo T

La presente invención se refiere a compuestos de pirazol novedosos y su uso como bloqueadores de los canales de calcio de tipo T en el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades o trastornos en los que intervienen los canales de calcio T, a composiciones farmacéuticas que contienen estos derivados y a procedimientos para su preparación.

Las concentraciones intracelulares de calcio controlan importantes procedimientos vitales, tales como las vías de transducción de señales, la liberación de hormonas y neurotransmisores, la contracción muscular, la expresión génica y la división celular. El control del flujo de calcio a través de la membrana celular es regulado en parte por una familia de proteínas transmembrana, denominadas canales de calcio activados por voltaje (VOC, por sus siglas en inglés). Estas se activan mediante modificaciones de la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana y han sido clasificadas asimismo en diferentes subtipos basándose en criterios biofísicos y farmacológicos: Cav1.x (tipo L por *Long-lasting*, es decir, Duradero en inglés), Cav2.x (tipos N, P/Q y R; N por Neuronal, P por células Purkinje, Q (después de P) y R por Remanente o Resistente) y Cav3.x (tipo T por Transitorio). Los canales de tipo L, N, P y Q se activan a potenciales más positivos (activación por alto voltaje) y presentan una cinética y propiedades dependientes del voltaje diversas. La clase de tipo T (o de "activación por bajo voltaje") se caracteriza por la rápida inactivación (transitoria) y la escasa conductancia (pequeña) y está compuesta de tres elementos, debido a las diferentes principales subunidades $\alpha 1$ formadoras de poros: Cav3.1 ($\alpha 1$ G), Cav3.2 ($\alpha 1$ H) y Cav3.3 ($\alpha 1$ I).

Casi todas las células "excitables", tales como las neuronas del sistema nervioso central (SNC), las células nerviosas periféricas y las células musculares, que incluyen las de los músculos esqueléticos, los músculos cardíacos y los músculos lisos de venas y arterias, tienen canales de calcio dependientes del voltaje. En consecuencia, se ha relacionado a los canales de calcio de T con diversas enfermedades y trastornos humanos, tales como, en especial, epilepsia, dolor, dolor neuropático, trastornos del sueño, alteraciones del sueño, esquizofrenia, temblores esenciales, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, depresión, ansiedad, psicosis, autismo, drogadicción, hipertensión, arritmias cardíacas, bloqueo auriculoventricular, cáncer, diabetes, infertilidad y disfunción sexual (Bourinet, E.; Alloui, A.; Monteil, A.; Barrere, C.; Couette, B.; Poirot, O.; Pages, A.; McRory, J.; Snutch, T. P.; Eschaliier, A.; Nargeot, J., *EMBO J* 2005, 24 (2), 315-324; Flatters, S.J.L., *Drugs Fut.* 2005, 30(6), 573-580; Giordanetto, F.; Knerr, L.; Wallberg, A., *Expert Opin Ther Pat* 2011, 21 (1), 85-101; Huguenard, J. R.; Prince, D. A., *J Neurosci* 1994, 14 (9), 5485-502; Lory, P.; Mezghrani, A., *IDrugs* 2010, 13 (7), 467-71; McGivern, J. G., *Drug Discov Today* 2006, 11 (5-6), 245-53; Uslaner, J. M.; Vardigan, J. D.; Drott, J. M.; Uebele, V. N.; Renger, J. J.; Lee, A.; Li, Z.; Le, A. D.; Hutson, P. H., *Biol Psychiatry* 2010, 68 (8), 712-8; Wildburger, N. C.; Lin-Ye, A.; Baird, M. A.; Lei, D.; Bao, J., *Mol Neurodegener* 2009, 4, 44).

En el cerebro, los canales de calcio de tipo T son esenciales para regular la excitabilidad y la activación súbita neuronal, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (Lambert, R. C.; Bessaih, T.; Crunelli, V.; Leresche, N., *Pflugers Arch* 2014, 466 (3), 415-23.). Están relacionados con enfermedades o trastornos en los que se produce actividad oscilatoria anormal en el cerebro, además de enfermedades o trastornos en los que hay un acoplamiento anormal de actividad, particularmente a través del tálamo. Están particularmente relacionados con un número creciente de trastornos neurológicos, tales como los trastornos epilépticos y el dolor neuropático.

Los canales de calcio de tipo T participan en la regulación de los patrones de activación neuronal, en condiciones fisiológicas normales, tales como durante los ritmos del sueño (Anderson, M. P.; Mochizuki, T.; Xie, J.; Fischler, W.; Manger, J. P.; Talley, E. M.; Scammell, T. E.; Tonegawa, S., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102 (5), 1743-8; Destexhe, A.; Contreras, D.; Sejnowski, T. J.; Steriade, M., *J Neurophysiol* 1994, 72 (2), 803-18; Lee, J.; Kim, D.; Shin, H. S., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004, 101 (52), 18195-9; Steriade, M., *Trends Neurosci* 2005, 28 (6), 317-24.). Sin embargo, los canales de calcio de tipo T también intervienen en afecciones patofisiológicas, tales como epilepsia, autismo, hipertensión, fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca congénita, dolor, psicosis y cáncer (véase una reseña en Iftinca, M. C., *J Med Life* 2011, 4 (2), 126-38).

Los canales de calcio de tipo T son participantes fundamentales en el desarrollo de las crisis idiopáticas generalizadas en humanos y animales (Cheong, E.; Shin, H. S., *Pflugers Arch* 2014, 466 (4), 719-34; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., *Physiol Rev* 2006, 86 (3), 941-66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., *Pflugers Arch* 2010, 460 (2), 395-403). En los animales, la eliminación de los canales de calcio de Cav3.1 protege a los ratones contra las crisis de ausencia (Kim, D.; Song, I.; Keum, S.; Lee, T.; Jeong, M. J.; Kim, S. S.; McEnery, M. W.; Shin, H. S., *Neuron* 2001, 31 (1), 35-45; Song, I.; Kim, D.; Choi, S.; Sun, M.; Kim, Y.; Shin, H. S., *J Neurosci* 2004, 24 (22), 5249-57). En modelos de epilepsia con ausencias en ratas (GAERS o WAG/Rij), se ha indicado una ganancia de la mutación de la función del gen Cav3.2 (Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.; Garcia, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* 2009, 29 (2), 371-80), además de niveles elevados de ARNm de Cav3.1 y Cav3.2 y un incremento de la amplitud de la corriente de calcio de tipo T, en comparación con una cepa de ratas normal (Broicher, T.; Kanyshkova, T.; Meuth, P.; Pape, H. C.; Budde, T., *Mol Cell Neurosci* 2008, 39 (3), 384-99; Talley, E. M.; Solorzano, G.; Depaulis, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D. A., *Brain Res Mol Brain Res* 2000, 75 (1), 159-65; Tsakiridou, E.; Bertollini, L.; de Curtis, M.; Avanzini, G.; Pape, H. C., *J Neurosci* 1995, 15 (4), 3110-7; Powell, K. L.; Cain, S. M.; Ng, C.; Sirdesai, S.; David, L. S.; Kyi, M.

García, E.; Tyson, J. R.; Reid, C. A.; Bahlo, M.; Foote, S. J.; Snutch, T. P.; O'Brien, T. J., *J Neurosci* 2009, 29 (2), 371-80). En los humanos, se ha descrito una serie de mutaciones en los canales de Cav3.2, en pacientes con ausencia infantil y otras formas de epilepsias idiopáticas generalizadas (Heron, S. E.; Khosravani, H.; Varela, D.; Bladen, C.; Williams, T. C.; Newman, M. R.; Scheffer, I. E.; Berkovic, S. F.; Mulley, J. C.; Zamponi, G. W., *Ann Neurol* 2007, 62 (6), 560-8; Khosravani, H.; Zamponi, G. W., *Physiol Rev* 2006, 86 (3), 941-66; Zamponi, G. W.; Lory, P.; Perez-Reyes, E., *Pflugers Arch* 2010, 460 (2), 395-403). Se anticipa que dichas mutaciones causan una ganancia de función con aumento en la corriente de calcio o pueden desencadenar una alteración del equilibrio entre los elementos neuronales excitatorios e inhibidores. Como consecuencia directa, puede haber un comportamiento de picos incrementado en las neuronas que presentan este estallido de rebote, contribuyendo así a la generación de descargas epileptiformes.

En otro tipo de epilepsia, es decir, la epilepsia del lóbulo temporal, se ha demostrado en el modelo de pilocarpina en roedores que las corrientes de calcio de tipo T resultaron sobrerreguladas después del estado epiléptico y esto sugiere una función de este canal en la modificación duradera del modo de activación neuronal (activación regular a súbita) y la contribución potencial al desarrollo y la expresión de una afección epiléptica después del SE (Yaari, Y.; Yue, C.; Su, H., *J Physiol* 2007, 580 (Pt. 2), 435-50; Becker, A. J.; Pitsch, J.; Sochivko, D.; Opitz, T.; Staniek, M.; Chen, C. C.; Campbell, K. P.; Schoch, S.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* 2008, 28 (49), 13341-53; Graef, J. D.; Nordskog, B. K.; Wiggins, W. F.; Godwin, D. W., *J Neurosci* 2009, 29 (14), 4430-41; Su, H.; Sochivko, D.; Becker, A.; Chen, J.; Jiang, Y.; Yaari, Y.; Beck, H., *J Neurosci* 2002, 22 (9), 3645-55).

La actividad incrementada del canal de calcio de tipo T se ha asociado a estados de dolor neuropático e inflamatorio (véase una reseña en Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Br J Pharmacol* 2011, 163 (3), 484-95). Cuando los nociceptores se encuentran en un estado de sensibilidad incrementado, con frecuencia responden a estímulos sensoriales normales como si fueran dolorosos (alodinia) y a estímulos levemente dolorosos como si fueran agudamente dolorosos (hiperalgesia). La respuesta electrofisiológica de estas reacciones alteradas al dolor incluye umbrales de activación más bajos, frecuencia de activación incrementada en respuesta a estímulos por encima del umbral y activación espontánea (Coderre, T. J.; Katz, J.; Vaccarino, A. L.; Melzack, R., *Pain* 1993, 52 (3), 259-85; Bhave, G.; Gereau, R. W. t., *J Neurobiol* 2004, 61 (1), 88-106). Los canales de calcio de tipo T están abundantemente expresados en las neuronas de nociceptores, del asta dorsal de la médula y del tálamo (Talley, E. M.; Cribbs, L. L.; Lee, J. H.; Daud, A.; Perez-Reyes, E.; Bayliss, D. A., *J Neurosci* 1999, 19 (6), 1895-911) y la actividad incrementada de los canales de tipo T se ha relacionado con estados de dolor neuropático e inflamatorio en animales y humanos (Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* 2007, 27 (12), 3305-16; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Channels (Austin)* 2007, 1 (4), 238-45; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Joksovic, P. M.; Lee, W.; Nelson, M. T.; Naik, A. K.; Su, P.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurophysiol* 2008, 99 (6), 3151-6). Los canales de T pueden tener una función en la disminución del umbral para la activación del potencial de acción en células de los ganglios de la raíz dorsal (DRG, por sus siglas en inglés) que expresan canales de T (Nelson, M. T.; Todorovic, S. M.; Perez-Reyes, E., *Curr Pharm Des* 2006, 12 (18), 2189-97; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* 2007, 27 (12), 3305-16). Los canales de calcio de tipo T actuarían como amplificadores de las señales de dolor periférico. La subregulación farmacológica y molecular de la función de estos canales en las neuronas de los DRG respalda el concepto de que los canales de T contribuyen al dolor crónico asociado a una lesión axonal periférica (Bourinet, E.; Alloui, A.; Monteil, A.; Barrere, C.; Couette, B.; Poirot, O.; Pages, A.; McRory, J.; Snutch, T. P.; Eschalier, A.; Nargeot, J., *EMBO J* 2005, 24 (2), 315-24; Wen, X. J.; Li, Z. J.; Chen, Z. X.; Fang, Z. Y.; Yang, C. X.; Li, H.; Zeng, Y. M., *Acta Pharmacol Sin* 2006, 27 (12), 1547-52) (o véase una reseña en (Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *Cell Calcium* 2006, 40 (2), 197-203)).

Además, la actividad de los canales de calcio de tipo T se encuentra sobrerregulada durante la neuropatía diabética (Hall, K. E.; Sima, A. A.; Wiley, J. W., *J Physiol* 1995, 486 (2), 313-22; Jagodic, M. M.; Pathirathna, S.; Nelson, M. T.; Mancuso, S.; Joksovic, P. M.; Rosenberg, E. R.; Bayliss, D. A.; Jevtovic-Todorovic, V.; Todorovic, S. M., *J Neurosci* 2007, 27 (12), 3305-16). La eliminación selectiva de las corrientes de Cav3.2 de los DRG in vivo ha revertido de manera eficaz la hiperalgesia mecánica y térmica en la neuropatía diabética inducida por STZ en ratas (Messinger, R. B.; Naik, A. K.; Jagodic, M. M.; Nelson, M. T.; Lee, W. Y.; Choe, W. J.; Orestes, P.; Latham, J. R.; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Pain* 2009, 145 (1-2), 184-95). Asimismo, se ha indicado una significativa sobrerregulación del ARNm de los canales de T de Cav3.2 en homogenados de tejidos de DRG y la concomitante sobrerregulación de las corrientes de T de Cav3.2 en células nociceptivas de los DRG en otro modelo de neuropatía diabética dolorosa, en ratones ob/ob deficientes de leptina (Latham, J. R.; Pathirathna, S.; Jagodic, M. M.; Choe, W. J.; Levin, M. E.; Nelson, M. T.; Lee, W. Y.; Krishnan, K.; Covey, D. F.; Todorovic, S. M.; Jevtovic-Todorovic, V., *Diabetes* 2009, 58 (11), 2656-65). En los humanos, los registros extracelulares del tálamo medio de pacientes con dolor neurogénico han mostrado anomalías de estallidos mediados por LTS, lo que podría al menos contribuir al dolor persistente (Jeanmonod, D.; Magnin, M.; Morel, A., *Brain* 1996, 119 (2), 363-75).

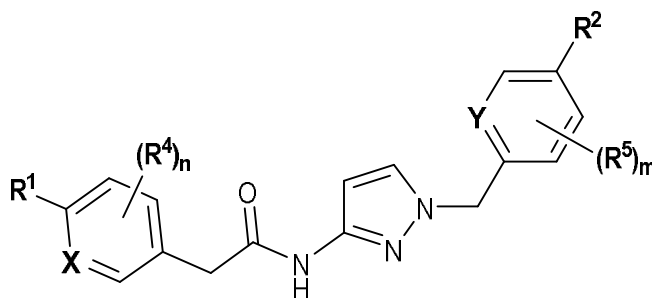
Se ha demostrado que los canales de calcio (Ca) de tipo T en el SNC están estrechamente relacionados con descargas súbitas u oscilaciones neuronales repetitivas (Llinas, R.; Yarom, Y., *J Physiol* 1986, 376, 163-82; Gutnick, M. J.; Yarom, Y., *J Neurosci Methods* 1989, 28 (1-2), 93-9; Iftinca, M. C.; Zamponi, G. W., *Trends Pharmacol Sci* 2009, 30 (1), 32-40). Los temblores son movimientos involuntarios de aparición habitual y se asocian a enfermedades neurológicas o afecciones patológicas diversas, tales como temblor esencial (TE) y enfermedad de

Parkinson (EP) y sus trastornos relacionados. Dado que las actividades neuronales relacionadas con temblores pueden estar estrechamente relacionadas con actividades repetitivas u oscilatorias en el SNC, el control de los canales de Ca de tipo T puede tener efectos terapéuticos. Esta hipótesis está sostenida por la expresión neuroanatómica y funcional de la expresión de los canales de calcio de tipo T en mecanismos patofisiológicos implicados en estas áreas, que subyacen en el temblor inducido por harmalina, un modelo farmacológico de TE en roedores (Llinas, R.; Yarom, Y., J Physiol 1986, 376, 163-82; Cavelier, P.; Lohof, A. M.; Lonchamp, E.; Beekenkamp, H.; Mariani, J.; Bossu, J. L., Neuroreport 2008, 19 (3), 299-303). Asimismo, hay información sobre animales referida a la eliminación selectiva del gen de Cav3.1 o de ratones que carecen del gen de Cav3.1, que demostraron que los canales de Cav3.1 tienen una función específica en el TE (Park, Y. G.; Park, H. Y.; Lee, C. J.; Choi, S.; Jo, S.; Choi, H.; Kim, Y. H.; Shin, H. S.; Llinas, R. R.; Kim, D., Proc Natl Acad Sci U S A 2010, 107 (23), 10731-6). Por otra parte, no se conoce la función de la otra isoforma de los canales de calcio de tipo T (Cav3.2 y Cav 3.3) en esta patología, pero no debe ser excluida (Miwa, H.; Kondo, T., Cerebellum 2011, 10 (3), 563-9).

En pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico ha demostrado ser un tratamiento eficaz para los síntomas del Parkinson, lo que indica un giro fundamental de la función de esta área en la patogénesis de la EP: tanto en pacientes, como en modelos animales, de EP, esta área parece tener un patrón anormal de activación con un aumento del modo de activación súbita. Igualmente, se ha demostrado que este modo de activación súbita implica a los canales de Ca^{2+} de tipo T (véase una reseña en Yang, Y. C.; Tai, C. H.; Pan, M. K.; Kuo, C. C., Pflugers Arch 2014, 466 (4), 747-55).

Los compuestos de la presente invención son bloqueadores potentes de los canales de calcio de T y, por lo tanto, resultan útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que intervienen los canales de calcio de T.

1) Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en los que

X representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo;

- **R¹** representa

- alquilo(C₂₋₆) [en particular, isopropilo, *terc*-butilo o isobutilo];
- alquilo(C₂₋₄) monosustituido con ciano o alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi); [en particular, dicho grupo es 1-metoxi-etilo o 1-ciano-1-metil-etilo];
- fluoroalquilo(C₁₋₄) [en particular, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C₁₋₃) [en particular, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi];
- pentafluoro-sulfanilo;
- cicloalquilo(C₃₋₆)-**L¹**- en el que

- dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor, o trisustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente seleccionado entre alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo) y ciano; y

- el conector **L¹** representa un enlace directo, alquilen(C₁₋₂), oxígeno o alquilen(C₁₋₂)-oxi (que está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno); [en particular, dicho grupo cicloalquilo(C₃₋₆)-**L¹**- es ciclopropilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-ciano-3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-metoxi-

ciclopropilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metilo; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi; o es ciclopropil-metoxi, oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];

- 5 > heteroarilo de 5 o 6 elementos, de manera independiente opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); [en particular, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo];
> -NR¹¹R¹², en el que

- 10 ▪ R¹¹ y R¹² independientemente representan hidrógeno, alquilo(C₁₋₃), fluoroalquilo(C₂₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) monosustituido o disustituido con flúor, cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₃) [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es dimetilamino, etil-metil-amino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, (2-metoxietil)-metil-amino, (ciclopropilmetil)-metil-amino o (2,2-difluoro-etil)-metil-amino];
15 ▪ o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 elementos opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; un grupo 2-oxo-pirrolidinilo; o un grupo morfolinilo [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es azetidínilo, 3-fluoro-azetidínilo, 3,3-difluoro-azetidínilo, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo, 3,3-difluoro-pirrolidinilo o 2-oxo-pirrolidinilo];

20 y (R⁴)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionados entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo), alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi), fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo), fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi), halógeno (especialmente, flúor) y ciano [en especial, (R⁴)_n está ausente (es decir, n = 0); o (R⁴)_n representa un sustituyente halógeno o metilo];

- 25 • o R¹ junto con (R⁴)_n forman un anillo no aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina; en el que dicho anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno; en el que dicho anillo no aromático de 5 o 6 elementos fusionado está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituido con oxo o alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); disustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); o di-, tri- o tetra-sustituido en el que un sustituyente es oxo y los demás son alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); [en particular, dicho anillo no aromático de 5 o 6 elementos fusionado al anillo fenilo/piridina forma, junto con el anillo fenilo/piridina, un grupo seleccionado entre 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo o 3-metilcroman-7-ilo];

- 35 • o R¹ junto con (R⁴)_n forma un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina; en el que dicho anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, en el que dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituido o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclobutilo), fluoroalquilo(C₁) (especialmente, trifluorometilo) o ciano [en particular, dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado al anillo fenilo/piridina forma, junto con el anillo fenilo/piridina, un grupo seleccionado entre 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo o quinolin-7-ilo];

- 50 • o R¹ representa metilo o halógeno (especialmente, flúor); y (R⁴)_n representa un sustituyente seleccionado entre fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, 2,2,2-trifluoroetoxi) que está unido al anillo fenilo/piridinilo en la posición *orto* o *meta* por el punto de unión del grupo -CH₂-CO-NH-;

Y representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo; y

- 55 R² representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); cicloalquil(C₃₋₆)-oxi (especialmente, ciclopropil-oxi); fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₃) (especialmente, 2-metoxi-etoxi); halógeno; ciano; o -NR²¹R²², en el que R²¹ y R²² independientemente representan hidrógeno o alquilo(C₁₋₃) (especialmente, dimetilamino), o R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 elementos opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor, o un grupo morfolinilo (especialmente, azetidínilo, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo);

60 y

(R^5)_m representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionados entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); halógeno; ciano; fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, difluorometilo, trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); [en especial, (R^5)_m está ausente (es decir, m = 0) o (R^5)_m representa un sustituyente halógeno; preferentemente (R^5)_m está ausente].

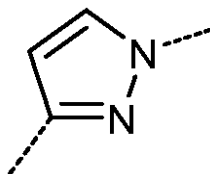
Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener uno o varios centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o varios átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, los compuestos de Fórmula (I) pueden estar presentes en forma de mezclas de estereoisómeros o, preferentemente, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse por medios que la persona experta en la materia conoce.

Asimismo, en algunos casos, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en formas tautoméricas. Se abarca cualquier forma tautomérica de este tipo. Por ejemplo, se entiende bien que, cuando un resto bencimidazol está no sustituido en el nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre, dicho resto bencimidazol representa formas tautoméricas. En consecuencia, se pueden ligar otros sustituyentes del resto bencimidazol en la posición o posiciones *orto* a los átomos de las cabezas de puente (es decir, ligados en la posición o posiciones 4 y/o 7), y/o en la posición o posiciones *meta* a los átomos de las cabezas de puente, (es decir, ligados en la posición o posiciones 5 y/o 6). Se entiende que las dos posiciones *orto* y, respectivamente, las dos posiciones *meta* se consideran equivalentes. Por ejemplo, se entiende que el grupo 4-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo representa el mismo grupo que 7-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo y 4-metil-3H-benzoimidazol-2-ilo y 7-metil-3H-benzoimidazol-2-ilo.

La presente invención también incluye compuestos de Fórmula (I) según las realizaciones 1) a 29) marcados con isótopos, en especial, marcados con ²H (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de Fórmula (I), excepto porque uno o varios átomos han sido reemplazados, cada uno, por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra en general en la naturaleza. Los compuestos de Fórmula (I) marcados con isótopos, en especial, marcados con ²H (deuterio) y las sales de los mismos están comprendidos por el alcance de la presente invención. El reemplazo del hidrógeno por el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede dar lugar a una mayor estabilidad metabólica, lo que da como resultado, por ejemplo, una semivida *in vivo* incrementada o requisitos reducidos de la dosificación, o bien puede generar una reducción de la inhibición de las enzimas del citocromo P450, lo que da como resultado, por ejemplo, un mejor perfil de seguridad. En una realización de la invención, los compuestos de Fórmula (I) no están marcados con isótopos o únicamente están marcados con uno o varios átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de Fórmula (I) no están marcados con isótopos de ninguna manera. Los compuestos de Fórmula (I) marcados con isótopos pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos más adelante en el presente documento, pero utilizando la variación isotópica adecuada de los reactivos o materiales de partida adecuados.

En la presente solicitud de patente, se pueden emplear enlaces ligados de modo variado para los sustituyentes o grupos (por ejemplo, (R^4)_n y (R^5)_m). En tal caso, se entiende que cualquiera de estos sustituyentes o grupos pueden ligarse a cualquier átomo de carbono del sistema de anillos dentro del que está trazado el enlace ligado variable, a condición de que dicho átomo de carbono no se encuentre ya sustituido.

En la presente solicitud de patente, un enlace trazado como una línea de puntos muestra el punto de unión del radical trazado. Por ejemplo, el radical que se traza a continuación



es un grupo 1H-pirazol-1,3-diilo.

Cuando se usa la forma del plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esto pretende significar también un compuesto, sal, composición farmacéutica, enfermedad individual o similar.

Toda referencia a los compuestos de Fórmula (I) según las realizaciones 1) a 31) debe interpretarse asimismo como referida a las sales (y, en especial, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea adecuado y conveniente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y presentan mínimos efectos toxicológicos no deseados. Estas sales incluyen sales de adición de ácidos y/o bases, orgánicas o inorgánicas, dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto objeto. Como referencia, véase, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y "Pharmaceutical Salts and Co-crystals",

Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Las definiciones proporcionadas en el presente documento pretenden aplicarse de manera uniforme a los compuestos de Fórmula (I), como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 29) y, *mutatis mutandis*, a lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición explicada expresamente como otra cosa proporcione una definición más amplia o más restringida. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar al respectivo término de manera independiente (o combinada) de cualquier definición o definición preferida de cualquiera o de la totalidad de los otros términos definidos en el presente documento.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro, en especial, flúor.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

El término "alquilo", empleado solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de uno a seis (especialmente, de uno a cuatro) átomos de carbono. El término "alquilo(C_{x-y})" (x e y son un número entero cada uno), se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Cuando un grupo alquilo(C_{1-y}) (o, en general, un grupo alquilo(C_{x-y})) se usa en combinación con otro sustituyente, el término se refiere a que dicho sustituyente está ligado a través de un grupo alquilo(C_{1-y}) (o un grupo alquilo(C_{x-y}), respectivamente) al resto de la molécula. En algunos casos, dicho grupo también se denomina alqueno(C_{1-y}). Por ejemplo, un grupo alquilo(C₁₋₆) contiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo(C₁₋₆) son los grupos alquilo(C₁₋₄) metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo e isobutilo, además de n-pentilo e isopentilo. Los preferidos son metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. El más preferido es metilo. Para el sustituyente **R**¹, los ejemplos preferidos de alquilo(C₂₋₆) son isopropilo, *terc*-butilo e isobutilo; en especial, *terc*-butilo.

Los ejemplos de grupos alquilo(C₂₋₄) que están monosustituidos con ciano o alcoxi(C₁₋₃), como se usan para **R**¹, son 1-metoxi-etilo y 1-ciano-1-metil-etilo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo de la fórmula alquil-O- en la que el término alquilo tiene el significado que se le ha dado previamente. El término "alcoxi(C_{x-y})" (x e y son un número entero) se refiere a un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi son los grupos alcoxi(C₁₋₄): metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. El preferido es metoxi.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno o varios (y, posiblemente, la totalidad) de los átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. El término "fluoroalquilo(C_{x-y})" (x e y son un número entero cada uno) se refiere a un grupo fluoroalquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo(C₁₋₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en el que de uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Un ejemplo preferido es trifluorometilo. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo(C₂₋₃) incluyen 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo (especialmente, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo). En el caso específico de los grupos fluoroalquilo(C₁₋₄), el grupo fluoroalquilo contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que de uno a nueve átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo(C₁₋₄), como se usan para **R**¹, incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo; en especial, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo.

El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, que contiene de uno a tres átomos de carbono en el que uno o varios (y, posiblemente, la totalidad) de los átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. El término "fluoroalcoxi(C_{x-y})" (x e y son un número entero cada uno) se refiere a un grupo fluoroalcoxi, como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi(C₁₋₃) contiene de uno a tres átomos de carbono, en el que de uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Los ejemplos preferidos son trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi, como se usan para **R**¹, incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi; en especial, 2,2,2-trifluoroetoxi. Un ejemplo adicional de grupos fluoroalcoxi(C₁₋₃), como se usan para **R**¹, es 3,3,3-trifluoropropoxi.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico mono o bicíclico saturado, que contiene de tres a ocho átomos de carbono. El término "cicloalquilo(C_{x-y})" (x e y son un número entero cada uno), se refiere a un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo(C₃₋₆) se refiere a un anillo carbocíclico monocíclico saturado, que contiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El preferido es ciclopropilo.

El término "cicloalquilo(C₃₋₆), en el que el cicloalquilo puede contener opcionalmente un átomo de oxígeno del anillo", se refiere a un grupo cicloalquilo monocíclico, como se ha definido anteriormente. Asimismo, un átomo de carbono del anillo de dicho cicloalquilo puede reemplazarse por un átomo de oxígeno. Para el sustituyente **R**¹, los ejemplos de dichos grupos son, en especial, ciclopropilo, ciclobutilo y, asimismo, oxetan-3-ilo. Dichos grupos son no sustituidos o sustituidos, como se ha definido explícitamente.

El término "cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃)" se refiere a un grupo cicloalquilo(C₃₋₆), como se ha definido explícitamente, que está unido al resto de la molécula a través de un grupo alquileo(C₁₋₃), como se ha definido anteriormente. Para el sustituyente **R**¹, la parte de grupo alquileo(C₁₋₂) del cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₂) es, en particular, un grupo metileno.

- 5 El término "cicloalquil(C₃₋₆)-oxi" se refiere a un grupo cicloalquilo(C₃₋₆), como se ha definido explícitamente, que está ligado al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

El término "cicloalquil(C₃₋₆)-alquilen(C₁₋₂)-oxi" se refiere a un grupo cicloalquilo(C₃₋₆), como se ha definido explícitamente, que está ligado al resto de la molécula a través de un grupo -(CH₂)₁₋₂-O-. Para el sustituyente **R**¹, la parte de grupo -alquilen(C₁₋₂)-oxi del cicloalquil(C₃₋₆)-alquilen(C₁₋₂)-oxi es, en particular, un grupo -CH₂-O-.

- 10 El término "alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₃)" se refiere a un grupo alcoxi(C₁₋₃)-, como se ha definido anteriormente, que está ligado al resto de la molécula a través de un grupo alcoxi(C₂₋₃), como se ha definido anteriormente. Un ejemplo es 2-metoxi-etoxi.

- 15 El término "alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₃)" se refiere a un grupo alcoxi(C₁₋₃)-, como se ha definido anteriormente, que está ligado al resto de la molécula a través de un grupo alquileo(C₂₋₃), como se ha definido anteriormente. Un ejemplo es 2-metoxi-etilo.

El término "arilo", empleado solo o en combinación, se refiere a fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. Por otra parte, un grupo arileno es un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, que tiene dos puntos de unión a los respectivos restos de la molécula. Los grupos arilo / arileno mencionados anteriormente son no sustituidos o sustituidos, como se ha definido explícitamente.

- 20 El término "heteroarilo", empleado solo o en combinación, se refiere a un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene de uno a un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroarilo son heteroarilo de 5 elementos, tal como furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo; heteroarilo de 6 elementos, tal como piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo; y heteroarilo bicíclico, tal como indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo e imidazotiazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo, como se usan para **R**¹, son, en especial, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo. Los grupos heteroarilo antes mencionados son no sustituidos o sustituidos, como se ha definido explícitamente.

- 35 Cuando dos sustituyentes forman un anillo aromático de 5 o 6 elementos que opcionalmente contiene uno o dos átomos de nitrógeno, anillo que está fusionado a un anillo fenilo/piridina, los ejemplos de tales anillos de heteroarilo bicíclicos así formados son pirrolo[2,3-b]piridinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo y quinolinilo. Los grupos antes mencionados no llevan otros sustituyentes en la parte fenilo/piridina del anillo, mientras que dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos puede estar no sustituido o sustituido, como se ha definido explícitamente.

- 40 Cuando dos sustituyentes forman un anillo no aromático de 5 o 6 elementos que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos, anillo que está fusionado a un anillo fenilo/piridina, los ejemplos de tales anillos bicíclicos parcialmente aromáticos así formados son 2,3-dihidro-benzooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 2,3-dihidro-benzofuranilo. Otro ejemplo es el cromanilo. Los grupos antes mencionados no llevan otros sustituyentes en la parte fenilo/piridina del anillo, mientras que dicho anillo no aromático de 5 o 6 elementos puede estar no sustituido o sustituido, como se ha definido explícitamente.

- 45 Los ejemplos de grupos -NR¹¹R¹², como se usan para **R**¹, son, en especial, grupos amino disustituido en los que un sustituyente es metilo o etilo y el otro es alquilo(C₁₋₃), fluoroalquilo(C₂₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) monosustituido o disustituido con flúor, cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₃). Los ejemplos son dimetilamino, etil-metil-amino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, (2-metoxietil)-metil-amino, (ciclopropilmetil)-metil-amino y (2,2-difluoro-etil)-metil-amino. Los ejemplos de grupos -NR¹¹R¹² en los que R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 elementos, como se usan para **R**¹, son, en especial, los anillos de cuatro y cinco elementos azetidino, 3-fluoro-azetidino, 3,3-difluoro-azetidino, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo, 3,3-difluoro-pirrolidinilo.

Un ejemplo de grupos -NR²¹R²², como se usan para **R**², es dimetilamino. Un ejemplo de grupos -NR²¹R²² en los que R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 elementos, como se usan para **R**², es 3-fluoro-pirrolidinilo. Otros ejemplos son azetidino y pirrolidinilo.

En lo sucesivo en el presente documento, se presentan otras realizaciones de la invención:

- 55 2) Una segunda realización se refiere a compuestos según la realización 1), en los que **X** representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo;

- **R¹** representa
 - alquilo(C₂₋₆) [en particular, isopropilo, *terc*-butilo o isobutilo];
 - alquilo(C₂₋₄) monosustituido con ciano o alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi); [en particular, dicho grupo es 1-metoxi-etilo o 1-ciano-1-metil-etilo];
- 5
 - fluoroalquilo(C₁₋₄) [en particular, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃) [en particular, 2,2,2-trifluoroetoxi];
 - pentafluoro-sulfanilo;
 - cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- en el que
 - dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor o trisustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); y
 - el conector L¹ representa un enlace directo, alquilen(C₁₋₂), oxígeno o alquilen(C₁₋₂)-oxi (que está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno); [en particular, dicho grupo cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- es ciclopropilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o 3-hidroxilo-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metilo; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];
 - heteroarilo de 5 o 6 elementos, de manera independiente opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); [en particular, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo];
 - -NR¹¹R¹², en el que
 - R¹¹ y R¹² independientemente representan hidrógeno, alquilo(C₁₋₃), fluoroalquilo(C₂₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) monosustituido o disustituido con flúor, cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₃) [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es dimetilamino, etil-metil-amino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, (2-metoxietil)-metil-amino, (ciclopropilmetil)-metil-amino o (2,2-difluoro-etil)-metil-amino];
 - o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 elementos opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; un grupo 2-oxo-pirrolidinilo; o un grupo morfolinilo [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es azetidínilo, 3-fluoro-azetidínilo, 3,3-difluoro-azetidínilo, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo, 3,3-difluoro-pirrolidinilo o 2-oxo-pirrolidinilo];
- y (**R⁴**)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionados entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi), fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo), fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi), halógeno (especialmente, flúor) y ciano [en especial, (**R⁴**)_n está ausente (es decir, n = 0)]; o (**R⁴**)_n representa un sustituyente halógeno o metilo];
- o **R¹** junto con (**R⁴**)_n forma un anillo no aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina; en el que dicho anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno; en el que dicho anillo no aromático de 5 o 6 elementos fusionado está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituido con oxo; o di-, tri- o tetra-sustituido en el que un sustituyente es oxo y los demás son alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); [en particular, dicho anillo no aromático de 5 o 6 elementos fusionado al anillo fenilo/piridina forma, junto con el anillo fenilo/piridina, un grupo seleccionado entre 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo o 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo];
- o **R¹** junto con (**R⁴**)_n forma un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina; en el que dicho anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, en el que dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituido o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo, isopropilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclobutilo), fluoroalquilo(C₁) (especialmente, trifluorometilo) o ciano [en particular, dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado al anillo fenilo/piridina forma, junto con el anillo fenilo/piridina, un grupo seleccionado entre 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-

1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo o quinolin-7-ilo];

- 5 • o **R¹** representa metilo o halógeno (especialmente, flúor); y (**R⁴**)_n representa un sustituyente seleccionado entre fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, 2,2,2-trifluoroetoxi) que está unido al anillo fenilo/piridinilo en la posición *orto* o *meta* por el punto de unión del grupo -CH₂-CO-NH-;

Y representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo; y

- 10 **R²** representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); cicloalquil(C₃₋₆)-oxi (especialmente, ciclopropil-oxi); fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₃) (especialmente, 2-metoxi-etoxi); halógeno; ciano; o -NR²¹R²², en el que R²¹ y R²² independientemente representan hidrógeno o alquilo(C₁₋₃) (especialmente, dimetilamino) o R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 elementos opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor o un grupo morfolinilo (especialmente, 3-fluoro-pirrolidinilo); y
- 15 (**R⁵**)_m representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionados entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); halógeno; ciano; fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); [en especial, (**R⁵**)_m está ausente (es decir, m = 0) o (**R⁵**)_m representa un sustituyente halógeno; preferentemente (**R⁵**)_m está ausente].
- 20

3) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en los que **X** representa un átomo de carbono del anillo.

- 25 4) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en los que **X** representa un átomo de nitrógeno del anillo.

5) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que **R¹** representa

- 30 > alquilo(C₂₋₆) [en particular, isopropilo, *terc*-butilo o isobutilo];
- > alquilo(C₂₋₄) monosustituido con ciano o alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi); [en particular, dicho grupo es 1-metoxi-etilo o 1-ciano-1-metil-etilo];
- > fluoroalquilo(C₁₋₄) [en particular, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- > fluoroalcoxi(C₁₋₃) [en particular, 2,2,2-trifluoroetoxi];
- 35 > pentafluoro-sulfanilo;
- > cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- en el que
- dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor o trisustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); y
- 40 ▪ el conector L¹ representa un enlace directo, alquilen(C₁₋₂), oxígeno o alquilen(C₁₋₂)-oxi (que está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno); [en particular, dicho grupo cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- es ciclopropilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o 3-hidroxilo-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metilo; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];
- 45 > heteroarilo de 5 o 6 elementos seleccionado entre oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo; en el que dicho heteroarilo está, de manera independiente, opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); o
- 50 > -NR¹¹R¹², en el que
- R¹¹ y R¹² independientemente representan hidrógeno, alquilo(C₁₋₃), fluoroalquilo(C₂₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) monosustituido o disustituido con flúor, cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₃) [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es dimetilamino, etil-metil-amino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, (2-metoxietil)-metil-amino, (ciclopropilmetil)-metil-amino o (2,2-difluoro-etil)-metil-amino];
- 55 ▪ o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidínilo o pirrolidinilo, ambos, de manera independiente, opcionalmente monosustituidos o disustituidos con flúor; o un grupo 2-oxo-pirrolidinilo; [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es azetidínilo, 3-fluoro-azetidínilo, 3,3-

difluoro-azetidino, pirrolidino, 3-fluoro-pirrolidino, 3,3-difluoro-pirrolidino o 2-oxo-pirrolidino];

y (R^4)_n representa un sustituyente opcional (es decir, n representa el número entero 0 o 1) seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi), fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo), fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi), halógeno (especialmente, flúor) y ciano [en especial, (R^4)_n está ausente (es decir, n = 0); o (R^4)_n representa un sustituyente halógeno o metilo];

- o R^1 junto con (R^4)_n forma un anillo no aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema de anillo bicíclico; en el que dicho sistema de anillo bicíclico se selecciona entre 2,3-dihidro-benzooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 2,3-dihidro-benzofuranilo; en el que dicha parte de anillo no aromático de 5 o 6 elementos de dicho sistema de anillo bicíclico está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituida con oxo; o di-, tri- o tetra-sustituida en el que un sustituyente es oxo y los demás son alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); [en particular, dicho sistema de anillo bicíclico es un grupo seleccionado entre 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo o 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo o 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo];

- o R^1 junto con (R^4)_n forma un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema bicíclico de anillos aromáticos, seleccionado entre pirrolo[2,3-b]piridinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo y quinolinilo (especialmente, indolilo o indazolilo); en el que dicha parte de anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado de dicho sistema bicíclico de anillos aromáticos está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituida o disustituida en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente entre alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo, isopropilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclobutilo), fluoroalquilo(C₁) (especialmente, trifluorometilo) o ciano [en particular, dicha parte aromática de dicho sistema bicíclico de anillos aromáticos es un grupo seleccionado entre 1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo o quinolin-7-ilo];

- o R^1 representa metilo o halógeno (especialmente, flúor); y (R^4)_n representa un sustituyente seleccionado entre fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, 2,2,2-trifluoroetoxi) que está unido al anillo fenilo/piridinilo en la posición *orto* o *meta* por el punto de unión del grupo -CH₂-CO-NH-.

6) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que R^1 representa

- alquilo(C₂₋₆) [en particular, isopropilo, *terc*-butilo o isobutilo];
- alquilo(C₂₋₄) monosustituido con ciano o alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi); [en particular, dicho grupo es 1-metoxi-etilo o 1-ciano-1-metil-etilo];
- fluoroalquilo(C₁₋₄) [en particular, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C₁₋₃) [en particular, 2,2,2-trifluoroetoxi];
- pentafluoro-sulfanilo;
- cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- en el que
 - dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor o trisustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); y
 - el conector L¹ representa un enlace directo, alquilenilo(C₁₋₂), oxígeno o alquilen(C₁₋₂)-oxi (que está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno); [en particular, dicho grupo cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- es ciclopropilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o 3-hidroxilo-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metilo; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];
- heteroarilo de 5 o 6 elementos seleccionado entre oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo; en el que dicho heteroarilo está, de manera independiente, opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); o
- -NR¹¹R¹², en el que

- R¹¹ y R¹² independientemente representan alquilo(C₁₋₃), fluoroalquilo(C₂₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) monosustituido o disustituido con flúor, cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₃) [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es dimetilamino, etil-metil-amino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, (2-metoxietil)-metil-amino, (ciclopropilmetil)-metil-amino o (2,2-difluoro-etil)-metil-amino];
- o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidínico o pirrolidínico, ambos, de manera independiente, opcionalmente monosustituidos o disustituidos con flúor; [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es azetidínico, 3-fluoro-azetidínico, 3,3-difluoro-azetidínico, pirrolidínico, 3-fluoro-pirrolidínico o 3,3-difluoro-pirrolidínico];

y (R⁴)_n representa un sustituyente opcional (es decir, n representa el número entero 0 o 1) seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi), fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo), fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi), halógeno (especialmente, flúor) y ciano [en especial, (R⁴)_n está ausente (es decir, n = 0); o (R⁴)_n representa un sustituyente halógeno o metilo].

7) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que R¹ representa

- alquilo(C₂₋₆) [en particular, isopropilo, *tert*-butilo o isobutilo];
- fluoroalquilo(C₁₋₄) [en particular, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C₁₋₃) [en particular, 2,2,2-trifluoroetoxi];
- cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- en el que

- dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor o trisustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); y

- el conector L¹ representa un enlace directo, alquilen(C₁₋₂), oxígeno o alquilen(C₁₋₂)-oxi (que está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno); [en particular, dicho grupo cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- es ciclopropilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o 3-hidroxilo-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metilo; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi; o es oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi, (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi o (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi];

- heteroarilo de 5 o 6 elementos seleccionado entre oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidínico y piridinilo (especialmente, oxadiazolilo, piridinilo); en el que dicho heteroarilo está, de manera independiente, opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); o
- -NR¹¹R¹², en el que

- R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidínico o pirrolidínico, ambos, de manera independiente, opcionalmente monosustituidos o disustituidos con flúor; [en particular, azetidínico, 3-fluoro-azetidínico, 3,3-difluoro-azetidínico, pirrolidínico, 3-fluoro-pirrolidínico o 3,3-difluoro-pirrolidínico];

y (R⁴)_n representa un sustituyente opcional (es decir, n representa el número entero 0 o 1) seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi), fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo), fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi), halógeno (especialmente, flúor) y ciano [en especial, (R⁴)_n está ausente (es decir, n = 0); o (R⁴)_n representa un sustituyente halógeno o metilo].

8) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que R¹ representa

- alquilo(C₂₋₆) [en particular, isopropilo, *tert*-butilo o isobutilo];
- fluoroalquilo(C₁₋₄) [en particular, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C₁₋₃) [en particular, 2,2,2-trifluoroetoxi];
- cicloalquilo(C₃₋₆) en el que

- dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor; [en particular, ciclopropilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o 3-hidroxilo-oxetan-3-ilo];

- cicloalquil(C₃₋₆)-alquilen(C₁₋₂)- [en particular, ciclopropil-metilo];
- cicloalquil(C₃₋₆)-oxi- en el que

▪ dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido o disustituido con flúor; [en particular, ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi];

➤ cicloalquil(C₃₋₆)-alquilen(C₁₋₂)-oxi- en el que

5 ▪ dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor o alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo) o disustituido con flúor; [en particular, oxetan-3-il-metoxi, (3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi, (3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi o (3-metil-oxetan-3-il)-metoxi];

10 ➤ heteroarilo de 5 o 6 elementos seleccionado entre oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo (especialmente, oxadiazolilo, piridinilo); en el que dicho heteroarilo está, de manera independiente, opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); o

➤ -NR¹¹R¹², en el que

15 ▪ R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo pirrolidinilo opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor [en particular, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo, 3,3-difluoro-pirrolidinilo];

y (R⁴)_n representa un sustituyente opcional (es decir, n representa el número entero 0 o 1) seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi), fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo), fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi), halógeno (especialmente, flúor) y ciano [en especial, (R⁴)_n está ausente (es decir, n = 0)]; o (R⁴)_n representa un sustituyente halógeno o metilo].

20 9) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que R¹ representa

➤ alquilo(C₂₋₆) [en particular, isopropilo, *terc*-butilo o isobutilo, preferentemente *terc*-butilo];

➤ fluoroalquilo(C₁₋₄) [en particular, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo; preferentemente 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];

25 ➤ fluoroalcoxi(C₁₋₃) [en particular, 2,2,2-trifluoroetoxi];

➤ cicloalquilo(C₃₋₆) en el que

30 ▪ dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) está monosustituido con flúor o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor; [en particular, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo o 2-trifluorometil-ciclopropilo]; [en especial, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo o 1-trifluorometil-ciclopropilo; preferentemente 1-trifluorometil-ciclopropilo]; o

➤ cicloalquil(C₃₋₆)-oxi- en el que

35 ▪ dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está disustituido con flúor; [en particular, ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi, en especial, 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi];

y (R⁴)_n representa un sustituyente opcional (es decir, n representa el número entero 0 o 1) seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo) o halógeno (especialmente, flúor) [en especial, (R⁴)_n está ausente (es decir, n = 0)]; o (R⁴)_n representa un sustituyente halógeno o metilo].

10) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que

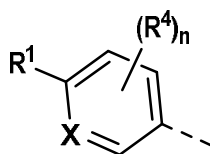
40 • R¹ junto con (R⁴)_n forma un anillo no aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema de anillo bicíclico; en el que dicho sistema de anillo bicíclico se selecciona entre 2,3-dihidro-benzooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 2,3-dihidro-benzofuranilo; en el que dicha parte de anillo no aromático de 5 o 6 elementos de dicho sistema de anillo bicíclico está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituida con oxo; o di-, tri- o tetra-sustituida en el que un sustituyente es oxo y los demás son alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); [en particular, dicho sistema de anillo bicíclico es un grupo seleccionado entre 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo o 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo];

50 • o (especialmente) R¹ junto con (R⁴)_n forma un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema bicíclico de anillos aromáticos, seleccionado entre pirrolo[2,3-b]piridinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo y quinolinilo; en el que dicha parte de anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado de dicho sistema bicíclico de anillos aromáticos está, de manera

independiente, a su vez opcionalmente monosustituída o disustituída en el que los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo, isopropilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclobutilo), fluoroalquilo(C₁) (especialmente, trifluorometilo) o ciano [en especial, dicho sistema bicíclico de anillos aromáticos es indolilo o indazolilo, ambos monosustituídos con metilo; en particular, dicho sistema bicíclico de anillos aromáticos es un grupo seleccionado entre 1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo o quinolin-7-ilo].

11) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que R¹ representa metilo o halógeno (especialmente, flúor); y (R⁴)_n representa un sustituyente seleccionado entre fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, 2,2,2-trifluoroetoxi) que está unido al anillo fenilo/piridinilo en la posición *orto* o *meta* por el punto de unión del grupo -CH₂-CO-NH-.

12) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en los que el fragmento



representa 4-ciclopropil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-*terc*-butil-fenilo, 4-isobutil-fenilo, 4-(1-metoxi-etil)-fenilo, 4-(1-metil-ciclopropil)-fenilo, 4-(ciclopropil-metil)-fenilo, 4-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenilo, 4-(ciclopropil-oxi)-fenilo, 4-(azetidín-1-il)-fenilo, 4-(oxetan-3-il-oxi)-fenilo, 4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(ciclobutil-oxi)-fenilo, 4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenilo, 4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilo, 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilo, 4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenilo, 4-(1-ciano-ciclopropil)-fenilo, 4-(1-ciano-1-metil-etil)-fenilo, 4-(dietilamino)-fenilo, 4-(pentafluoro-sulfanil)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 4-((2-metoxietil)-metil-amino)-fenilo, 4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenilo, 4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(oxetan-3-il-metoxi)-fenilo, 4-(pirazin-2-il)-fenilo, 4-(3-metil-pirazin-2-il)-fenilo, 4-(pirimidin-4-il)-fenilo, 4-(5-metil-pirimidin-4-il)-fenilo, 4-(pirimidin-2-il)-fenilo, 4-(pirimidin-5-il)-fenilo, 4-(piridin-4-il)-fenilo, 4-(piridin-3-il)-fenilo, 4-(piridin-2-il)-fenilo, 4-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-fenilo, 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(2-trifluorometil-ciclopropil)-fenilo, 4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenilo, 4-((3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi)-fenilo, 4-(3,3-difluoro-ciclobutil-oxi)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenilo, 4-((3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi)-fenilo, 4-((3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi)-fenilo, 2-ciclopropil-piridin-5-ilo, 2-dimetilamino-piridin-5-ilo, 2-isopropil-piridin-5-ilo, 2-(etil-metil-amino)-piridin-5-ilo, 2-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piridin-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo, 2-(ciclopropil-metil-amino)-piridin-5-ilo, 2-(3-fluoro-oxetan-3-il)-piridin-5-ilo, 2-(dietilamino)-piridin-5-ilo, 2-((2,2-difluoro-etil)-metil-amino)-piridin-5-ilo, 2-((2-metoxietil)-metil-amino)-piridin-5-ilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-5-ilo, 3-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-5-ilo, 3-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo, 2-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo, 2-((ciclopropilmetil)-metil-amino)-piridin-5-ilo, 2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-5-ilo, 2-(3-metoxi-oxetan-3-il)-piridin-5-ilo, 2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, quinolin-7-ilo, 4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo o 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo.

13) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que

- y representa un átomo de nitrógeno del anillo; y

➤ R² representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); cicloalquil(C₃₋₆)-oxi (especialmente, ciclopropil-oxi); fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₃) (especialmente, 2-metoxi-etoxi); halógeno (especialmente, flúor); ciano; o -NR²¹R²², en el que R²¹ y R²² independientemente representan alquilo(C₁₋₃) (especialmente, dimetilamino) o R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno al que

están unidos, forman un anillo seleccionado entre azetidino opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor, pirrolidinilo opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor o piperidinilo opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; y

5 > $(R^5)_m$ representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); halógeno (especialmente, flúor); ciano; fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); [en especial, $(R^5)_m$ está ausente (es decir, m = 0) o $(R^5)_m$ representa un sustituyente halógeno, preferentemente $(R^5)_m$ está ausente]; o

10 • Y representa un átomo de carbono del anillo; y

> R^2 representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi); cicloalquil(C₃₋₆)-oxi (especialmente, ciclopropil-oxi); fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi); halógeno (especialmente, flúor); o ciano; y

15 > $(R^5)_m$ representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi); halógeno (especialmente, flúor); ciano; fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi); [en especial, $(R^5)_m$ está ausente (es decir, m = 0) o $(R^5)_m$ representa un sustituyente halógeno, preferentemente $(R^5)_m$ está ausente].

14) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que

• Y representa un átomo de nitrógeno del anillo; y

25 > R^2 representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, 2,2,2-trifluoroetoxi); alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₃) (especialmente, 2-metoxi-etoxi); halógeno (especialmente, flúor); o ciano; [en particular, R^2 representa flúor o ciano]; y

30 > $(R^5)_m$ representa un sustituyente opcional (es decir, m representa el número entero 0 o 1) independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); halógeno (especialmente, flúor); ciano; fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, difluorometilo, trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); [en especial, $(R^5)_m$ está ausente (es decir, m = 0) o $(R^5)_m$ representa un sustituyente halógeno, preferentemente $(R^5)_m$ está ausente]; o

• Y representa un átomo de carbono del anillo; y

35 > R^2 representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi); cicloalquil(C₃₋₆)-oxi (especialmente, ciclopropil-oxi); fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi); halógeno (especialmente, flúor); o ciano; y

40 > $(R^5)_m$ representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi); halógeno (especialmente, flúor); ciano; fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi) [en especial, $(R^5)_m$ está ausente (es decir, m = 0) o $(R^5)_m$ representa un sustituyente halógeno, preferentemente $(R^5)_m$ está ausente].

15) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que

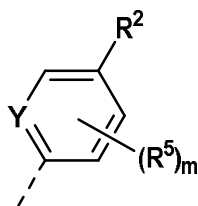
45 • Y representa un átomo de nitrógeno del anillo; y

> R^2 representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₃) (especialmente, 2-metoxi-etoxi); halógeno (especialmente, flúor); o (preferentemente) ciano; [en particular, R^2 representa flúor o ciano]; y

50 > $(R^5)_m$ representa un sustituyente opcional (es decir, m representa el número entero 0 o 1) independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); halógeno (especialmente, flúor); ciano; fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, difluorometilo, trifluorometilo) y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi) [en especial, $(R^5)_m$ está ausente (es decir, m = 0) o $(R^5)_m$ representa un sustituyente halógeno, preferentemente $(R^5)_m$ está ausente].

55

16) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12), en los que el fragmento



representa 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 4-fluoro-3-ciano-fenilo, 4-fluoro-3,5-dimetilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluoro-4-metoxi-fenilo, 4-ciano-3,5-difluoro-fenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 4-ciclopropil-fenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 4-*terc*-butil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-(ciclopropil-oxi)-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-bromo-piridin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 5-etil-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-2-ilo, 6-cloro-5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-ciclopropil-piridin-2-ilo, 6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo, 5-cloro-6-ciano-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-metil-piridin-2-ilo, 5-ciano-4-metil-piridin-2-ilo, 6-ciano-5-metil-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-isobutil-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-isopropoxi-piridin-2-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-ilo, 5-isobutil-piridin-2-ilo, 5-isopropoxi-piridin-2-ilo, 5-dimetilamino-piridin-2-ilo, 4-ciclopropil-5-ciano-piridin-2-ilo, 5-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilo o 5-(3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-2-ilo.

17) Otra realización se refiere a compuestos según la realización 1), en los que **X** representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo;

• **R¹** representa

- alquilo(C₂₋₆) [en particular, isopropilo, *terc*-butilo o isobutilo];
- alquilo(C₂₋₄) monosustituido con ciano o alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi); [en particular, dicho grupo es 1-metoxi-etilo o 1-ciano-1-metil-etilo];
- fluoroalquilo(C₁₋₄) [en particular, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- fluoroalcoxi(C₁₋₃) [en particular, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi];
- cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- en el que
 - dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor; y
 - el conector L¹ representa un enlace directo, alquilenilo(C₁₋₂) u oxígeno; [en particular, dicho grupo cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹- es ciclopropilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-metoxi-ciclopropilo o 3-hidroxilo-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metilo; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi];
- heteroarilo de 5 o 6 elementos, de manera independiente, opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); [en particular, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo];
- -NR¹¹R¹², en el que
 - R¹¹ y R¹² independientemente representan hidrógeno, alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆) cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₃) [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es dimetilamino, etil-metil-amino, dietilamino, ciclopropil-metil-amino, (2-metoxietil)-metil-amino o (ciclopropilmetil)-metil-amino];
 - o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 elementos opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; [en particular, dicho grupo -NR¹¹R¹² es azetidínilo, 3-fluoro-azetidínilo, 3,3-difluoro-azetidínilo, pirrolidinilo, 3-fluoro-pirrolidinilo o 3,3-difluoro-pirrolidinilo];

y (R⁴)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente metilo, etilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente ciclopropilo), fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente trifluorometoxi), halógeno (especialmente flúor) y ciano [en especial (R⁴)_n está ausente (es decir, n = 0); o (R⁴)_n representa un sustituyente halógeno o metilo];

• o R¹ junto con (R⁴)_n forma un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina; en el que dicho anillo de 5 o 6 elementos contiene uno o dos heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, en

el que dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituido o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclobutilo), fluoroalquilo(C₁) (especialmente, trifluorometilo) o ciano [en particular, dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado al anillo fenilo/piridina forma, junto con el anillo fenilo/piridina, un grupo seleccionado entre 1-metil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-metil-1H-benzimidazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzimidazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzimidazol-6-ilo o quinolin-7-ilo];

Y representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo; y

R² representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); cicloalquil(C₃₋₆)-oxi (especialmente, ciclopropil-oxi); fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); halógeno; o ciano; y

(R⁵)_m representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); halógeno; ciano; fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, difluorometilo, trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); [en especial, **(R⁵)_m** está ausente (es decir, m = 0) o **(R⁵)_m** representa un sustituyente halógeno; preferentemente **(R⁵)_m** está ausente].

18) Otra realización se refiere a compuestos según la realización 1), en los que

X representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo;

• **R¹** representa

- alquilo(C₂₋₆) [en particular, isopropilo, *terc*-butilo o isobutilo];
- alquilo(C₂₋₄) monosustituido con ciano; [en particular, dicho grupo es 1-ciano-1-metil-etilo];
- fluoroalquilo(C₁₋₄) [en particular, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etilo];
- cicloalquilo(C₃₋₆)-**L¹** en el que

- dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor; y
- el conector **L¹** representa un enlace directo o alquileo(C₁₋₂);

[en particular, dicho grupo cicloalquilo(C₃₋₆)-**L¹** es ciclopropilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-metoxi-ciclopropilo o 3-hidroxilo-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metilo];

- heteroarilo de 5 o 6 elementos, de manera independiente, opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo); [en particular, oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo o piridinilo];

y **(R⁴)_n** representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo), fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo), halógeno (especialmente, flúor) y ciano [en especial, **(R⁴)_n** está ausente (es decir, n = 0); o **(R⁴)_n** representa un sustituyente halógeno o metilo];

• o **R¹** junto con **(R⁴)_n** forma un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema bicíclico de anillos aromáticos, seleccionado entre indolilo, indazolilo y quinolinilo; en el que dicha parte de anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado de dicho sistema bicíclico de anillos aromáticos está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituida o disustituida en el que los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclobutilo), fluoroalquilo(C₁) (especialmente, trifluorometilo) o ciano [en particular, dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado al anillo fenilo/piridina forma, junto con el anillo fenilo/piridina, un grupo seleccionado entre 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo o quinolin-7-ilo];

Y representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo; y

R² representa alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); cicloalquil(C₃₋₆)-oxi (especialmente,

ciclopropil-oxi); fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); halógeno; o ciano;

y

5 **(R⁵)_m** representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) (especialmente, metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C₁₋₄) (especialmente, metoxi, isopropoxi); halógeno; ciano; fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, difluorometilo, trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); [en especial, **(R⁵)_m** está ausente (es decir, m = 0) o **(R⁵)_m** representa un sustituyente halógeno; preferentemente **(R⁵)_m** está ausente].

10 19) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 17) o 18), en los que **X** representa un átomo de carbono del anillo.

20) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 17) o 18), en los que **X** representa un átomo de nitrógeno del anillo.

15 21) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 13) a 17), 19) o 20), en los que

20 **R¹** representa cicloalquilo(C₃₋₆)-**L¹**- en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo) o disustituido con flúor; y el conector **L¹** representa un enlace directo, alquilenilo(C₁₋₂) u oxígeno; [en particular, dicho grupo cicloalquilo(C₃₋₆)-**L¹**- es ciclopropilo, 3-fluoro-oxetan-3-ilo, 3-metoxi-oxetan-3-ilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 3,3-difluoro-ciclobutilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo, 1-hidroxilo-ciclopropilo, 1-metoxi-ciclopropilo o 3-hidroxilo-oxetan-3-ilo; o es ciclopropil-metilo; o es ciclopropil-oxi, oxetan-3-il-oxi, ciclobutil-oxi o 3,3-difluoro-ciclobutil-oxi].

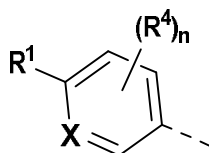
25 22) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 13) a 20), en los que

R¹ representa ciclopropilo en el que dicho ciclopropilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo), alcoxi(C₁₋₃) (especialmente, metoxi), ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) (especialmente, trifluorometilo); [en particular, ciclopropilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, 2-trifluorometil-ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o 1-metoxi-ciclopropilo].

30 23) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 4) o 13) a 20), en los que

35 **R¹** junto con **(R⁴)_n** forma un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema bicíclico de anillos aromáticos, seleccionado entre indolilo, indazolilo y quinolinilo; en el que dicha parte de anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado de dicho sistema bicíclico de anillos aromáticos está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituida o disustituida en el que los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo(C₁₋₃) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo), cicloalquilo(C₃₋₆) (especialmente, ciclobutilo), fluoroalquilo(C₁) (especialmente, trifluorometilo) o ciano [en particular, dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado al anillo fenilo/piridina forma, junto con el anillo fenilo/piridina, un grupo seleccionado entre 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo o quinolin-7-ilo].

40 24) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1), 3), 4) o 13) a 16), en los que el fragmento



45 representa 4-(1-metoxi-ciclopropil)-fenilo, 4-(1-ciano-ciclopropil)-3-trifluorometil-fenilo, 4-(1-ciano-3,3-difluoro-ciclobutil)-fenilo, 4-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometoxi-fenilo, 3-ciano-4-*iso*-butil-fenilo, 3-metil-4-trifluorometoxi-fenilo, 3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)-fenilo, 3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-ilo, 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo o 3-metilcroman-7-ilo.

50 25) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12) o 17) a 24), en los que

Y representa un átomo de nitrógeno del anillo;

R^2 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C_{1-4}) (especialmente, metoxi, isopropoxi); fluoroalquilo(C_{1-3}) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C_{1-3}) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); halógeno (especialmente, flúor); o ciano; y

5 $(R^5)_m$ representa un sustituyente opcional (es decir, m representa el número entero 0 o 1) seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}) (especialmente, metilo, etilo, isobutilo); cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C_{1-4}) (especialmente, metoxi, isopropoxi); halógeno (especialmente, flúor); ciano; fluoroalquilo(C_{1-3}) (especialmente, difluorometilo); y fluoroalcoxi(C_{1-3}) (especialmente, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi); [en especial, $(R^5)_m$ está ausente (es decir, m = 0) o $(R^5)_m$ representa un sustituyente halógeno, preferentemente $(R^5)_m$ está ausente].

26) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12) o 17) a 24), en los que

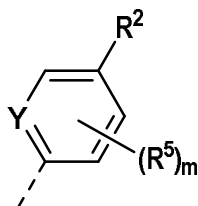
Y representa un átomo de carbono del anillo;

15 R^2 representa alquilo(C_{1-4}) (especialmente, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo); cicloalquilo(C_{3-6}) (especialmente, ciclopropilo); alcoxi(C_{1-4}) (especialmente, metoxi); cicloalquil(C_{3-6})-oxi (especialmente, ciclopropil-oxi); fluoroalquilo(C_{1-3}) (especialmente, trifluorometilo); fluoroalcoxi(C_{1-3}) (especialmente, difluorometoxi, trifluorometoxi); halógeno (especialmente, flúor); o ciano; y

20 $(R^5)_m$ representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, m representa el número entero 0, 1 o 2) independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C_{1-4}) (especialmente, metilo); halógeno (especialmente, flúor); ciano; fluoroalquilo(C_{1-3}) (especialmente, trifluorometilo); y fluoroalcoxi(C_{1-3}) (especialmente, trifluorometoxi); [en especial, $(R^5)_m$ está ausente (es decir, m = 0) o $(R^5)_m$ representa un sustituyente halógeno, preferentemente $(R^5)_m$ está ausente].

27) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 15) o 17) a 26), en los que $(R^5)_m$ está ausente (es decir, m = 0).

25 28) Otra realización se refiere a compuestos según una cualquiera de las realizaciones 1) a 12) o 21) a 24), en los que el fragmento



30 representa 5-ciano-3-fluoro-piridin-2-ilo, 4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-difluorometil-piridin-2-ilo, 5-ciano-4-difluorometil-piridin-2-ilo, 5-(azetidin-1-il)-piridin-2-ilo, 5-(pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilo o 5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilo.

35 29) La invención, por tanto, se refiere a compuestos de Fórmula (I), como se define en la realización 1), o a dichos compuestos limitados adicionalmente por las características de una cualquiera de las realizaciones 2) a 28), considerando sus respectivas dependencias; a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al uso de dichos compuestos como medicamentos, en especial, en el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que intervienen los canales de calcio de T, como se describen a continuación en el presente documento. Para evitar ambigüedades, en especial, las siguientes realizaciones relativas a los compuestos de Fórmula (I) son, por ende, posibles y deseadas y se desvelan específicamente en el presente documento de manera individualizada:

1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 5+2+1, 5+3+2+1, 5+4+2+1, 6+2+1, 6+3+2+1, 6+4+2+1, 7+2+1, 7+3+2+1, 7+4+2+1,
 40 8+2+1, 8+3+2+1, 8+4+2+1, 9+2+1, 9+3+2+1, 9+4+2+1, 10+2+1, 10+3+2+1, 10+4+2+1, 11+2+1, 11+3+2+1, 11+4+2+1, 12+2+1, 12+3+2+1, 12+4+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+3+1, 13+3+2+1, 13+4+1, 13+4+2+1, 13+5+2+1, 13+5+3+2+1, 13+5+4+2+1, 13+6+2+1, 13+6+3+2+1, 13+6+4+2+1, 13+7+2+1, 13+7+3+2+1, 13+7+4+2+1, 13+8+2+1, 13+8+3+2+1, 13+8+4+2+1, 13+9+2+1, 13+9+3+2+1, 13+9+4+2+1, 13+10+2+1, 13+10+3+2+1, 13+10+4+2+1, 13+11+2+1, 13+11+3+2+1, 13+11+4+2+1, 13+12+2+1, 13+12+3+2+1, 13+12+4+2+1, 14+1,
 45 14+2+1, 14+3+1, 14+3+2+1, 14+4+1, 14+4+2+1, 14+5+2+1, 14+5+3+2+1, 14+5+4+2+1, 14+6+2+1, 14+6+3+2+1, 14+6+4+2+1, 14+7+2+1, 14+7+3+2+1, 14+7+4+2+1, 14+8+2+1, 14+8+3+2+1, 14+8+4+2+1, 14+9+2+1, 14+9+3+2+1, 14+9+4+2+1, 14+10+2+1, 14+10+3+2+1, 14+10+4+2+1, 14+11+2+1, 14+11+3+2+1, 14+11+4+2+1,
 50 14+12+2+1, 14+12+3+2+1, 14+12+4+2+1, 15+1, 15+2+1, 15+3+1, 15+3+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+2+1, 15+5+3+2+1, 15+5+4+2+1, 15+6+2+1, 15+6+3+2+1, 15+6+4+2+1, 15+7+2+1, 15+7+3+2+1, 15+7+4+2+1, 15+8+2+1, 15+8+3+2+1, 15+8+4+2+1, 15+9+2+1, 15+9+3+2+1, 15+9+4+2+1, 15+10+2+1, 15+10+3+2+1, 15+10+4+2+1, 15+11+2+1, 15+11+3+2+1, 15+11+4+2+1, 15+12+2+1, 15+12+3+2+1, 15+12+4+2+1, 16+1,

- 16+2+1, 16+3+1, 16+3+2+1, 16+4+1, 16+4+2+1, 16+5+2+1, 16+5+3+2+1, 16+5+4+2+1, 16+6+2+1, 16+6+3+2+1, 16+6+4+2+1, 16+7+2+1, 16+7+3+2+1, 16+7+4+2+1, 16+8+2+1, 16+8+3+2+1, 16+8+4+2+1, 16+9+2+1, 16+9+3+2+1, 16+9+4+2+1, 16+10+2+1, 16+10+3+2+1, 16+10+4+2+1, 16+11+2+1, 16+11+3+2+1, 16+11+4+2+1, 16+12+2+1, 16+12+3+2+1, 16+12+4+2+1, 17+1, 18+1, 19+17+1, 19+18+1, 20+17+1, 20+18+1, 21+1, 21+17+1, 21+19+17+1, 21+20+17+1, 22+1, 22+17+1, 22+18+1, 22+19+17+1, 22+19+18+1, 22+20+17+1, 22+20+18+1, 23+1, 23+17+1, 23+18+1, 23+19+17+1, 23+19+18+1, 23+20+17+1, 23+20+18+1, 24+1, 25+1, 25+17+1, 25+18+1, 25+19+17+1, 25+19+18+1, 25+20+17+1, 25+20+18+1, 25+21+1, 25+21+17+1, 25+21+19+17+1, 25+21+20+17+1, 25+22+1, 25+22+17+1, 25+22+18+1, 25+22+19+17+1, 25+22+19+18+1, 25+22+20+17+1, 25+22+20+18+1, 25+23+1, 25+23+17+1, 25+23+18+1, 25+23+19+17+1, 25+23+19+18+1, 25+23+20+17+1, 25+23+20+18+1, 25+24+1, 26+1, 26+17+1, 26+18+1, 26+19+17+1, 26+19+18+1, 26+20+17+1, 26+20+18+1, 26+21+1, 26+21+17+1, 26+21+19+17+1, 26+21+20+17+1, 26+22+1, 26+22+17+1, 26+22+18+1, 26+22+19+17+1, 26+22+19+18+1, 26+22+20+17+1, 26+22+20+18+1, 26+23+1, 26+23+17+1, 26+23+18+1, 26+23+19+17+1, 26+23+19+18+1, 26+23+20+17+1, 26+23+20+18+1, 26+24+1, 27+1, 27+17+1, 27+18+1, 27+19+17+1, 27+19+18+1, 27+20+17+1, 27+20+18+1, 27+21+1, 27+21+17+1, 27+21+19+17+1, 27+21+20+17+1, 27+22+1, 27+22+17+1, 27+22+18+1, 27+22+19+17+1, 27+22+19+18+1, 27+22+20+17+1, 27+22+20+18+1, 27+23+1, 27+23+17+1, 27+23+18+1, 27+23+19+17+1, 27+23+19+18+1, 27+23+20+17+1, 27+23+20+18+1, 27+24+1, 27+25+1, 27+25+17+1, 27+25+18+1, 27+25+19+17+1, 27+25+19+18+1, 27+25+20+17+1, 27+25+20+18+1, 27+25+21+1, 27+25+21+17+1, 27+25+21+19+17+1, 27+25+21+19+18+1, 27+25+21+20+17+1, 27+25+21+20+18+1, 27+25+22+1, 27+25+22+17+1, 27+25+22+18+1, 27+25+22+19+17+1, 27+25+22+19+18+1, 27+25+22+20+17+1, 27+25+22+20+18+1, 27+25+23+1, 27+25+23+17+1, 27+25+23+18+1, 27+25+23+19+17+1, 27+25+23+19+18+1, 27+25+23+20+17+1, 27+25+23+20+18+1, 27+25+24+1, 27+26+1, 27+26+17+1, 27+26+18+1, 27+26+19+17+1, 27+26+19+18+1, 27+26+20+17+1, 27+26+20+18+1, 27+26+21+1, 27+26+21+17+1, 27+26+21+19+17+1, 27+26+21+20+17+1, 27+26+22+1, 27+26+22+17+1, 27+26+22+18+1, 27+26+22+19+17+1, 27+26+22+19+18+1, 27+26+22+20+17+1, 27+26+22+20+18+1, 27+26+23+1, 27+26+23+17+1, 27+26+23+18+1, 27+26+23+19+17+1, 27+26+23+19+18+1, 27+26+23+20+17+1, 27+26+23+20+18+1, 27+26+24+1, 28+1, 28+21+1, 28+22+1, 28+23+1, 28+24+1; en la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones, según la numeración que se les ha proporcionado anteriormente en el presente documento, mientras que “+” indica la dependencia respecto de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “15+11+2+1”, por ejemplo, se refiere a la realización 15) que depende de la realización 11), que depende de la realización 2), que depende de la realización 1), es decir, la realización “15+11+2+1” corresponde a los compuestos de Fórmula (I) según la realización 1), a su vez limitada por todas las características de las realizaciones 2), 11) y 15).

30) Una realización adicional se refiere a compuestos de Fórmula (I) que se seleccionan de:

- 40 N-[1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
N-[1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
N-[1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida;
N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
45 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
50 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-etil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-isopropil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
N-[1-(4-terc-butil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
N-[1-(4-difluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
55 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
60 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3,5-dimetil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
N-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
N-[1-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-metoxi-3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;

2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-etil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 5 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida;
 10 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 15 2-[4-(3,3-difluoro-azetidid-1-il)-fenil]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-azetidid-1-il)-fenil]-acetamida;
 2-[4-(3,3-difluoro-azetidid-1-il)-fenil]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[4-(3,3-difluoro-azetidid-1-il)-fenil]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-azetidid-1-il-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-azetidid-1-il-fenil)-N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 20 2-(4-azetidid-1-il-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 2-(4-azetidid-1-il-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 25 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-azetidid-1-il)-fenil]-acetamida;
 2-(4-ciclopropoxi-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-ciclopropoxi-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-ciclopropoxi-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 30 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-azetidid-1-il)-fenil]-acetamida;
 35 2-[4-(3-fluoro-azetidid-1-il)-fenil]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 40 2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-piridin-2-il-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-piridin-3-il-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-piridin-4-il-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 45 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(5-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-acetamida;
 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(5-bromo-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 50 N-[1-(5-isobutil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(6-azetidid-1-il-piridin-3-il)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(5-etil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-isopropoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 55 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-dietilamino-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-dietilamino-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dietilamino-fenil)-acetamida;
 60 N-[1-(5-ciano-6-etil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(6-dietilamino-piridin-3-il)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 65 N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida;

- N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 5 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 2-[6-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[6-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isobutil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 10 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-cloro-5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-ciclopropilmetil-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3-fluoro-azetidina-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 15 2-[6-(3-fluoro-azetidina-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[6-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[6-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(etil-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 20 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il]-acetamida;
 25 2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida;
 2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(6-dietilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-acetamida;
 30 N-[1-(4-ciclopropoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutoxi-fenil)-acetamida;
 2-(4-ciclobutoxi-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-ciclobutoxi-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-ciclobutoxi-fenil)-N-[1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 35 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-quinolin-7-il-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1H-indol-6-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-acetamida;
 40 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(6-cloro-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-acetamida;
 45 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;
 50 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-idroxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida;
 55 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;
 60 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-bromo-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;
 65 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;

- N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;
5 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;
N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;
10 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;
2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
15 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
20 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
25 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
30 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
35 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
40 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
45 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
50 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-il)-acetamida;
55 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;
N-(1-(3-ciano-4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil)acetamida;
2-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
60 N-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil)acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
65 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;
N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;

- 5 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-fenil]-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 10 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 15 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-metil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida; y
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((1S*,2S*))-2-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida.

31) Una realización adicional se refiere a compuestos de Fórmula (I) que se seleccionan de:

- 20 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-6-difluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-4-difluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-acetamida;
 25 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-croman-7-il)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 2-[4-(1-ciano-3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 2-(3-ciano-4-isobutil-fenil)-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(3-ciano-4-isobutil-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 30 N-[1-(5-azetidín-1-il-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-[5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilmetil]-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-acetamida;
 2-(4-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 35 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-3-trifluorometil-fenil]-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 40 2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-3-trifluorometil-fenil]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 45 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 50 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-acetamida;
 55 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-acetamida; y
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-acetamida.

Debe entenderse que un centro estereogénico en un compuesto desvelado anteriormente, centro estereogénico que no está específicamente asignado, puede estar en la configuración (R)- absoluta o (S)- absoluta; por ejemplo, un compuesto enumerado como N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-croman-7-il)-acetamida puede ser N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-((R)-3-metil-croman-7-il)-acetamida, N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-((S)-3-metil-croman-7-il)-acetamida o una mezcla de las mismas.

Los compuestos de Fórmula (I) según las realizaciones 1) a 31) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración

entérica (tal como la oral, en especial) o parenteral (que incluye aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de una manera que resulte familiar a cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) poniendo a los compuestos de Fórmula (I) descritos o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica, junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados que sean inertes, atóxicos, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos comunes.

La presente divulgación se refiere además a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno de los mencionados en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I), como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31).

En una realización preferida de la invención, la cantidad que se administra está comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día, particularmente entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg por día, en especial entre 50 mg y 200 mg por día.

Cuando aparezca la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, se entenderá que los valores extremos del intervalo indicado están incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe como que está entre 40 °C y 80 °C, esto quiere decir que los valores extremos de 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable está definida como un número entero entre 1 y 4, esto quiere decir que la variable es el número entero 1, 2, 3 o 4.

Excepto cuando se utilice en relación a temperaturas, el término "aproximadamente" (o, como alternativa, el término "alrededor de") colocado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C y preferentemente hasta un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.

Para evitar ambigüedades, si se dice que los compuestos descritos son útiles para la prevención o el tratamiento de determinadas enfermedades, tales compuestos también son adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades.

Los compuestos de Fórmula (I) definidos en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31) son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que participan los canales de calcio de T.

Tales enfermedades o trastornos en los que intervienen los canales de calcio de T pueden incluir, en especial:

- epilepsia (especialmente, epilepsia con ausencias, ausencia infantil y otras formas de epilepsias idiopáticas generalizadas, epilepsia del lóbulo temporal);
- trastornos del sueño y alteraciones del sueño;
- dolor (especialmente, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor periférico, dolor crónico asociado a lesión axonal periférica);
- enfermedades y trastornos neurológicos (especialmente, temblores esenciales, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, ansiedad, psicosis, trastornos neurodegenerativos, autismo, drogadicción);
- enfermedades y trastornos cardiovasculares (especialmente, hipertensión, arritmias cardíacas, fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca congénita, bloqueo auriculoventricular);
- cáncer;
- diabetes y neuropatía diabética; e
- infertilidad y disfunción sexual.

Especialmente, dichas enfermedades o trastornos en los que intervienen los canales de calcio de T se refieren a epilepsia, trastornos neurológicos y dolor. Preferentemente, dichas enfermedades o trastornos se refieren a epilepsia y dolor.

El término "epilepsia" describe crisis recurrentes no provocadas, en las que el término "crisis" se refiere a una actividad eléctrica excesiva y/o hipsincrónica de las neuronas. Se desvelan diferentes tipos de "epilepsia", por ejemplo, en [Berg y col., Epilepsia. 2010; 51(4): 676-685], referencia que se incorpora al presente documento a modo de referencia. El término "epilepsia", como se usa en el presente documento, preferentemente se refiere a epilepsia con ausencias, ausencia infantil y otras formas de epilepsias idiopáticas generalizadas, epilepsia del lóbulo temporal.

El término "dolor" preferentemente se refiere a dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor periférico y dolor crónico asociado a lesión axonal periférica.

La expresión "enfermedades y trastornos neurológicos" preferentemente se refiere a temblores esenciales, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión, ansiedad, psicosis, trastornos neurodegenerativos, autismo, drogadicción.

5 La expresión "enfermedades y trastornos cardiovasculares" preferentemente se refiere a hipertensión, arritmias cardíacas, fibrilación atrial, insuficiencia cardíaca congénita, bloqueo auriculoventricular.

Los compuestos de Fórmula (I), como se definen en las realizaciones 1) a 31), son útiles asimismo en un procedimiento para reducir la concentración de calcio en una célula neuronal y en el que dicha reducción del calcio se consigue bloqueando el canal de calcio de T presente en dicha célula neuronal; dicho procedimiento que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I) como se define en las realizaciones 1) a 31).

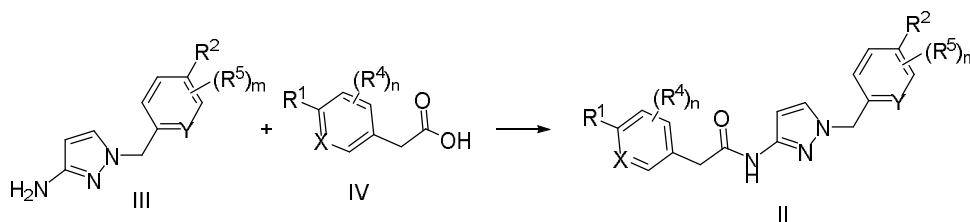
10 Los compuestos de Fórmula (I), como se definen en las realizaciones 1) a 31), son útiles asimismo en un procedimiento para disminuir las descargas de activación súbita en una célula neuronal y en el que dicha disminución de la activación súbita se consigue bloqueando el canal de calcio de T; dicho procedimiento que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I) como se define en las realizaciones 1) a 31).

Preparación de compuestos de Fórmula (I):

15 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a través de los procedimientos que se indicarán a continuación, a través de los procedimientos que se indicarán en la parte experimental o a través de procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar según los reactivos o disolventes que se usen en particular, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la materia mediante procedimientos de optimización convencionales. En los esquemas siguientes, los grupos genéricos X y R¹, R², (R⁴)_n y (R⁵)_m son como
20 están definidos para los compuestos de Fórmula (I). En algunos casos, los grupos genéricos R¹, R², (R⁴)_n y (R⁵)_m pueden ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas y, por lo tanto, requerirán el uso de grupos protectores (PG, por sus siglas en inglés). El uso de los grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de esta descripción, se asumirá que dichos grupos protectores, según sea necesario, están en su lugar. En
25 algunos casos, el producto final puede ser a su vez modificado, por ejemplo, manipulando los sustituyentes para obtener un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis, que los expertos en la materia conocen comúnmente. Los compuestos obtenidos también pueden convertirse en sales, en especial, sales farmacéuticamente aceptables, de manera conocida *per se*.

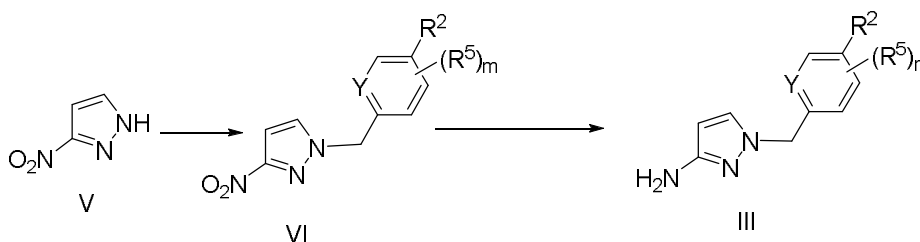
30 Los compuestos de Fórmula (II) general pueden prepararse mediante un acoplamiento de amidas como etapa final (Esquema 1). En general, el correspondiente ácido carboxílico (IV) puede ser activado para dar el correspondiente cloruro de ácido, generalmente con cloruro de oxalilo. Como alternativa, el ácido carboxílico (IV) puede ser acoplado directamente a la amina (III) empleando un reactivo de acoplamiento, generalmente HATU o HBTU. En determinados casos, se pueden formar dos productos del acoplamiento y se separan mediante HPLC preparativa.

35 Esquema 1



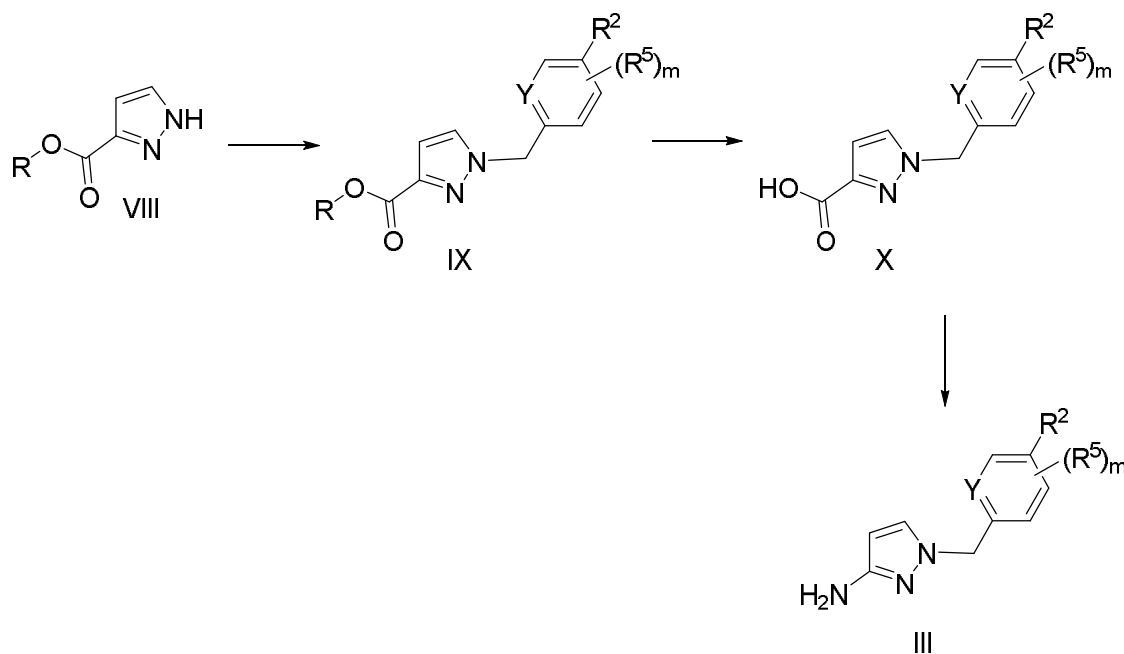
El aminopirazol (III) primario deseado puede prepararse a partir de nitropirazol (V) a través de una etapa de alquilación (compuesto de tipo (VI)) y de reducción. Para la etapa de reducción, se usan preferencialmente zinc, hierro o paladio.

40 Esquema 2



Los aminopirazoles de tipo (III) pueden prepararse mediante un reordenamiento de Curtius también (Esquema 3). Se puede alquilar un éster adecuado derivado del ácido pirazol-3-carboxílico (VIII) para dar el compuesto (IX). La saponificación genera el ácido carboxílico (X) y, a continuación, el reordenamiento de Curtius da lugar al aminopirazol (III).

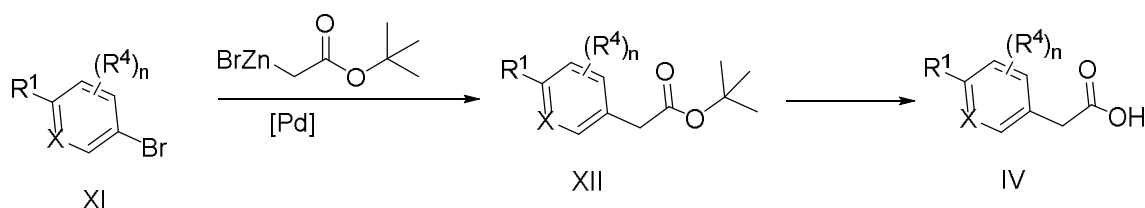
5 Esquema 3



Los correspondientes cloruros de bencilo, bromuros de bencilo o mesilatos de bencilo necesarios para las etapas de alquilación que se describen en los Esquemas 2 (V → VI) y 3 (VIII → IX) pueden prepararse según procedimientos convencionales descritos en la literatura o como se describe en los ejemplos que siguen.

- 10 Los ácidos carboxílicos de tipo (IV) pueden prepararse según procedimientos conocidos. En particular, el acoplamiento de Negishi (Esquema 4) o un acoplamiento similar de carbono-carbono entre un bromuro de (hetero)arilo de tipo (XI) y bromuro de (2-(*tert*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) da lugar al éster de tipo (XII). La hidrólisis, en general, en condiciones ácidas, da lugar al ácido de tipo (IV). El bromuro de tipo (XI) está disponible en el mercado o puede prepararse según procedimientos conocidos (véase la parte experimental).

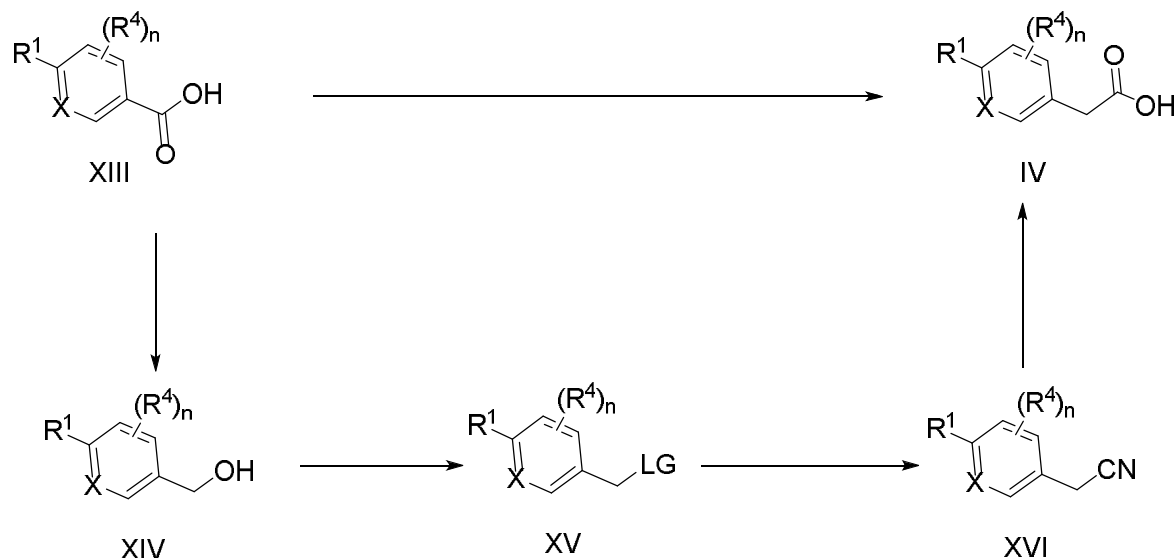
15 Esquema 4



Como alternativa, se puede transformar un ácido benzoico de tipo (XIII) en un ácido de tipo (IV) mediante un reordenamiento de Wolff (Esquema 5). El ácido de tipo (XIII) puede reducirse hasta un alcohol de tipo (XIV). Este alcohol puede activarse después en un compuesto de tipo (XV), en el que LG representa un grupo saliente, tal como cloruro, bromuro, mesilato o tosilato, y homologarse a nitrilo de tipo (XVI). La hidrólisis daría lugar entonces a un ácido de tipo (IV).

- 20

Esquema 5



5 Cuando los compuestos de Fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por la persona experta en la materia: por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm) o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm), IC (5 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como trietilamina o dietilamina) y eluyente B (heptano),
 10 con un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

PARTE EXPERIMENTAL

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no limitan en absoluto en alcance de la misma.

Abreviaturas: (como se usan en el presente documento y en la descripción anterior).

15	Ac	Acetilo
	ac.	Acuoso/a
	Bn	Bencilo
	Bu	Butilo
	CAS	Chemical Abstracts System (Sistema de Resúmenes Químicos)
	comb.	Combinado/a
20	conc.	Concentrado/a
	DavePhos	2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (CAS 213697-53-1)
	dba	Dibencilidenacetona
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
25	DIPEA	Diisopropiletilamina
	Di-tBuXPhos	2-di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (CAS 564483-19-8)
	DMEM	Medio de Eagle Modificado de Dulbecco
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
30	EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
	eq.	Equivalente
	Et	Etilo
	FC	Cromatografía ultrarrápida
	h	Hora
35	HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (CAS 148893-10-1)
	HBTU	Hexafluoro-fosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (CAS 94790-37-1)

	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	ⁱ Bu	Iso-butilo
	ⁱ Pr	Iso-propilo
	CL	Cromatografía líquida
5	Me	Metilo
	MH+	Masa de la molécula protonada
	min	Minuto
	EM	Espectroscopía de masas
	RMN	Resonancia magnética nuclear
10	org.	Orgánico/a
	PBS	Solución salina tamponada con fosfato
	PEPPSI-IPr	Dicloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoliden)-(3-cloropiridil)paladio(II) (CAS 905459-27-0)
	Ph	Fenilo
	Q-Phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno (CAS 312959-24-3)
15	t.a.	Temperatura ambiente
	RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (CAS 787618-22-8)
	sat.	Saturado/a
	sol	Solución
	TBDMS	<i>Terc</i> -butildimetilsililo
20	^t Bu	<i>Terc</i> -butilo
	TEA	Trietilamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de capa delgada
25	t _R	Tiempo de retención
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (CAS 161265-03-8)
	X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (CAS 564483-18-7)

Preparación de Ejemplos

Procedimientos generales

30 *Procedimiento general 1 para preparar cloruros de ácido.* Se disuelve el deseado ácido carboxílico (1 eq.) en tolueno (5 ml/mmol). Se añaden DMF (aproximadamente 1 gota/mmol) y cloruro de oxalilo (1,5 eq.) y la mezcla se agita a t.a. durante 2 h. Los disolventes se retiran a presión reducida. El exceso de cloruro de oxalilo se retira azeotrópicamente con tolueno varias veces a presión reducida. El residuo se seca a alto vacío para obtener el deseado cloruro de ácido crudo.

35 *Procedimiento general 2 para un acoplamiento de amidas.* A una sol. de la deseada amina (1 eq.) en dioxano (5 ml/mmol) se añade el cloruro de ácido (crudo, 1,1 eq.) La mezcla se calienta hasta 60 °C a 90 °C durante 1 h (o más, si la reacción no se completa). Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se purifica directamente por FC automática o por HPLC, para obtener el producto deseado. Como alternativa, el producto puede aislarse por cristalización.

40 *Procedimiento general 3 para un acoplamiento de amidas.* A menos que se indique otra cosa, se agita una mezcla del deseado ácido carboxílico (1 eq.), la deseada amina (1,5 eq.), N-metilmorfolina (4 eq.) y HBTU (2 eq.) en DMF (alrededor de 20 ml/eq.) hasta que se completa la reacción (algunas horas o hasta el día siguiente). También pueden usarse otras bases, reactivos de acoplamiento y/o disolventes, véase los detalles experimentales. Los disolventes se retiran a presión reducida. Como opción, se lleva a cabo una reacción ac. (básica y/o ácida). El residuo se purifica por FC automática o por HPLC para obtener el producto deseado. Como alternativa, el producto puede aislarse por cristalización.

45 *Procedimiento general 4 para la N-alkilación de 5-nitro-1H-pirazol.* Se añade K₂CO₃ o NaH a una sol. de 5-nitro-1H-pirazol en acetona o DMF o THF. La mezcla se agita durante 15-30 min. Se añaden el deseado electrófilo y Bu₄NBr. La mezcla se agita de manera eficaz a t.a. hasta que se completa la reacción. La mezcla se filtra opcionalmente (si se usa K₂CO₃) o se inactiva con agua (si se usa NaH) y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se divide entre agua y EtOAc. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática o por HPLC proporciona el producto deseado.

55 *Procedimiento general 5 para la reducción de un grupo nitro.* Se añade Fe o Zn a una sol. del material de partida en EtOH o acetona con NH₄Cl ac. sat. La mezcla se calienta hasta 75 °C y se agita a esta temperatura hasta que se completa la reacción (aproximadamente 1 h). Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se filtra a través de Celite®. Los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo deseado.

Procedimiento general 6 para el acoplamiento de Negishi. Se agita una sol. de bromoarilo/bromoheteroarilo, cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O), catalizador de paladio y, opcionalmente, un ligando en THF entre t.a. y 90 °C hasta que se consuman los materiales de partida. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los

disolventes se retiran a presión reducida. La purificación por cromatografía proporciona el deseado compuesto.

Procedimiento general 7 para la hidrólisis de un éster terc-butílico. Se prepara una sol. del éster y un ácido con opcionalmente CH₂Cl₂ a 0 °C. Esta mezcla se agita a 0 °C, opcionalmente calentando hasta t.a., hasta el consumo del material de partida. Los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto deseado crudo.

- 5 *Procedimiento general 9 para la N-alquilación de una piridina.* Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina, una amina y DBU en DMSO a 80 °C, hasta que se completa la reacción. Es posible que se deba añadir la amina y DBU varias veces. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC proporciona el producto deseado.

Condiciones analíticas para CL-EM

- 10 A menos que se indique otra cosa, las siguientes condiciones fueron las utilizadas para los datos analíticos de CL-EM:

Condiciones 1: Ascentis Express C18 de 2,7 µm 2,1 x 30 mm, el 5 % de CH₃CN / el 95 % de H₂O con el 0,05 % de NH₄OH → 95 % de CH₃CN en 2,0 min, 1,4 ml/min.

- 15 Condiciones 2: Columna Waters Atlantis T3, C18, de 5 µm, 4,6 x 30 mm, el 5 % de CH₃CN / el 95 % de H₂O con el 0,04 % de TFA → 100 % de CH₃CN en 1,0 min, 4,5 ml/min.

Condiciones 3: Columna Zorbax SB-Aq, de 3,5 µm, 4,6 x 50 mm, el 5 % de CH₃CN / el 95 % de H₂O con el 0,04 % de TFA → 100 % de CH₃CN en 1,0 min, 4,5 ml/min.

Condiciones 4: Waters XBridge C18, de 2,5 µm, 4,6 x 30 mm, el 5 % de CH₃CN / el 95 % de H₂O con el 0,04 % de TFA → 100 % de CH₃CN en 1,0 min, 4,5 ml/min.

- 20 **HPLC preparativa**

La mezcla de reacción puede separarse a menudo mediante HPLC preparativa. La persona experta en la materia determinará las condiciones adecuadas para cada separación.

FC automática

- 25 La cromatografía ultrarrápida clásica frecuentemente es reemplazada por sistemas automáticos. Esto no modifica el procedimiento de separación *per se*. La persona experta en la materia podrá reemplazar un procedimiento de FC clásica por uno automático y viceversa. Se pueden usar sistemas automáticos típicos, como los proporcionados por Büchi, Isco (Combiflash) o Biotage, por ejemplo.

- 30 *2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)acetato de terc-butilo.* Según el *procedimiento general 6*, con 5-bromo-2-(dimetilamino)piridina (600 mg, 3,00 mmol), cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en Et₂O, 9,0 ml, 4,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (275 mg, 0,300 mmol) y Q-Phos (215 mg, 0,30 mmol) en THF (6,00 ml). La reacción finaliza transcurridas 4 h a 70 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,51 min, MH⁺ = 237,09 (condiciones 2).

- 35 *Ácido 2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)acético.* Según el *procedimiento general 7*, con 2-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (570 mg, 2,41 mmol), HCl (4 M en dioxano, 10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agita durante 30 min a 0 °C y durante 9 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,27 min, MH⁺ = 181,17 (condiciones 2).

- 40 *1-(4-metoxibencil)-3-nitro-1H-pirazol.* Preparado según el *procedimiento general 4*, a partir de K₂CO₃ (2,07 g, 15,0 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,405 ml, 3,00 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (339 mg, 3,00 mmol) y Bu₄NBr (197 mg, 0,60 mmol) en acetona (15 ml). La reacción finaliza transcurridas 3,5 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,81 min (condiciones 3).

- 45 *1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-amina.* Preparado según el *procedimiento general 5*, a partir de Fe (polvo, 592 mg, 10,7 mmol), 1-(3-metoxibencil)-3-nitro-1H-pirazol (250 mg, 1,07 mmol), EtOH (10 ml) y NH₄Cl ac. sat. (1 ml). La reacción finaliza transcurridas 4 h. Esto proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,53 min, MH⁺ = 204,47 (condiciones 3).

- 50 *1-(4-metilbencil)-3-nitro-1H-pirazol.* Preparado según el *procedimiento general 4*, a partir de K₂CO₃ (2,07 g, 15,0 mmol), 1-(clorometil)-4-metilbenceno (0,398 ml, 3,00 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (339 mg, 3,00 mmol) y Bu₄NBr (197 mg, 0,600 mmol) en acetona (15 ml). La reacción finaliza transcurridas 3,5 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,85 min (condiciones 3).

- 1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-amina. Preparado según el *procedimiento general 5*, a partir de Fe (polvo, 592 mg, 10,7 mmol), 1-(4-metilbencil)-3-nitro-1H-pirazol (233 mg, 1,07 mmol), EtOH (10 ml) y NH₄Cl ac. sat. (1 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h. Esto proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,57 min, MH⁺ = 188,48 (condiciones 3).
- 5 4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo. Preparado según el *procedimiento general 4*, a partir de K₂CO₃ (2,07 g, 15,0 mmol), 4-(bromometil)benzonitrilo (588 mg, 3,00 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (339 mg, 3,00 mmol) y Bu₄NBr (197 mg, 0,60 mmol) en acetona (15 ml). La reacción finaliza transcurridas 3,5 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,77 min (condiciones 3).
- 10 4-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo. Preparado según el *procedimiento general 5*, a partir de Fe (polvo, 592 mg, 10,7 mmol), 4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo (245 mg, 1,07 mmol), EtOH (10 ml) y NH₄Cl ac. sat. (1 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h. Esto proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,51 min, MH⁺ = 199,46 (condiciones 3).
- 15 1-(4-etilbencil)-3-nitro-1H-pirazol. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (4,47 g, 32,3 mmol), cloruro de 4-etilbencilo (0,962 ml, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (731 mg, 6,47 mmol) y Bu₄NBr (425 mg, 1,29 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 24 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,89 min (condiciones 3).
- 20 1-(4-etilbencil)-1H-pirazol-3-amina. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,56 g, 46,3 mmol) y 1-(4-etilbencil)-3-nitro-1H-pirazol (1,07 g, 4,63 mmol) en EtOH (30 ml) y NH₄Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,63 min, MH⁺ = 202,29 (condiciones 3).
- 25 1-(4-isopropilbencil)-3-nitro-1H-pirazol. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (4,47 g, 32,3 mmol), cloruro de 4-isopropilbencilo (0,718 ml, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (731 mg, 6,47 mmol) y Bu₄NBr (425 mg, 1,29 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 24 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,92 min (condiciones 3).
- 30 1-(4-isopropilbencil)-1H-pirazol-3-amina. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (1,83 g, 33,0 mmol) y 1-(4-isopropilbencil)-3-nitro-1H-pirazol (810 mg, 3,30 mmol) en EtOH (30 ml) y NH₄Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,67 min, MH⁺ = 216,28 (condiciones 3).
- 35 1-(4-(terc-butil)bencil)-3-nitro-1H-pirazol. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (4,47 g, 32,3 mmol), cloruro de 4-(terc-butil)bencilo (1,25 ml, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (731 mg, 6,47 mmol) y Bu₄NBr (425 mg, 1,29 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 24 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,95 min (condiciones 3).
- 40 1-(4-(terc-butil)bencil)-1H-pirazol-3-amina. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,67 g, 48,2 mmol) y 1-(4-(terc-butil)bencil)-3-nitro-1H-pirazol (1,25 g, 4,82 mmol) en EtOH (40 ml) y NH₄Cl ac. sat. (5 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,71 min, MH⁺ = 230,21 (condiciones 3).
- 45 1-(4-(difluorometoxi)bencil)-3-nitro-1H-pirazol. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (4,47 g, 32,3 mmol), cloruro de 4-difluorometoxibencilo (1,25 ml, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (731 mg, 6,47 mmol) y Bu₄NBr (425 mg, 1,29 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 5 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,85 min (condiciones 3).
- 50 1-(4-(difluorometoxi)bencil)-1H-pirazol-3-amina. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,77 g, 50,1 mmol) y 1-(4-(difluorometoxi)bencil)-3-nitro-1H-pirazol (1,35 g, 5,01 mmol) en EtOH (40 ml) y NH₄Cl ac. sat. (5 ml). La reacción finaliza transcurridos 45 min y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,60 min, MH⁺ = 240,09 (condiciones 3).
- 55 3-nitro-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirazol. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (4,47 g, 32,3 mmol), cloruro de 4-trifluorometoxibencilo (1,36 g, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (731 mg, 6,47 mmol) y Bu₄NBr (425 mg, 1,29 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 24 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,90 min (condiciones 3).
- 1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirazol-3-amina. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,25 g, 40,7 mmol) y 3-nitro-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirazol (1,17 g, 4,07 mmol) en EtOH (40 ml) y NH₄Cl ac. sat. (5 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R =

0,67 min, $MH^+ = 257,94$ (condiciones 3).

5 *1-(3,4-difluorobencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K_2CO_3 (4,47 g, 32,3 mmol), 4-(clorometil)-1,2-difluorobenceno (1,05 g, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (731 mg, 6,47 mmol) y Bu_4NBr (425 mg, 1,29 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,83$ min (condiciones 3).

10 *1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,73 g, 49,3 mmol) y 1-(3,4-difluorobencil)-3-nitro-1H-pirazol (1,18 g, 4,93 mmol) en EtOH (40 ml) y NH_4Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridos 5 días a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,56$ min, $MH^+ = 210,23$ (condiciones 3).

15 *1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4* con K_2CO_3 (2,53 g, 18,3 mmol), 4-(bromometil)-2-fluoro-1-(trifluorometoxi)benceno (1,00 g, 3,66 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (414 mg, 3,66 mmol) y Bu_4NBr (241 mg, 0,733 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 5 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,90$ min (condiciones 3).

20 *1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (1,70 g, 30,8 mmol) y 1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)-3-nitro-1H-pirazol (940 mg, 3,08 mmol) en EtOH (40 ml) y NH_4Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 4 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,69$ min, $MH^+ = 276,13$ (condiciones 3).

25 *1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K_2CO_3 (4,47 g, 32,4 mmol), 4-(clorometil)-2-fluoro-1-(trifluorometil)benceno (1,38 g, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (732 mg, 6,47 mmol) y Bu_4NBr (426 mg, 1,29 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 24 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,89$ min (condiciones 3).

30 *1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,33 g, 42,2 mmol) y 1-(3-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)-3-nitro-1H-pirazol (1,22 g, 4,22 mmol) en EtOH (40 ml) y NH_4Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 6 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,67$ min, $MH^+ = 260,11$ (condiciones 3).

35 *3-nitro-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K_2CO_3 (4,47 g, 32,4 mmol), cloruro de 3,4,5-trifluorobencilo (1,17 g, 6,47 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (732 mg, 6,47 mmol) y Bu_4NBr (426 mg, 1,29 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 24 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,85$ min (condiciones 3).

1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirazol-3-amina. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,45 g, 44,3 mmol) y 3-nitro-1-(3,4,5-trifluorobencil)-1H-pirazol (1,14 g, 4,43 mmol) en EtOH (40 ml) y NH_4Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 6 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,60$ min, $MH^+ = 228,16$ (condiciones 3).

40 *1-(4-fluoro-3,5-dimetilbencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K_2CO_3 (3,18 g, 23,0 mmol), bromuro de 4-fluoro-3,5-dimetilbencilo (1,00 g, 4,61 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (521 mg, 4,61 mmol) y Bu_4NBr (303 mg, 0,921 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 30 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,90$ min (condiciones 3).

45 *1-(4-fluoro-3,5-dimetilbencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,44 g, 44,1 mmol) y 1-(4-fluoro-3,5-dimetilbencil)-3-nitro-1H-pirazol (1,10 g, 4,41 mmol) en EtOH (40 ml) y NH_4Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 30 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,64$ min, $MH^+ = 220,24$ (condiciones 3).

50 *1-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K_2CO_3 (1,55 g, 11,2 mmol), bromuro de 4-cloro-3-fluorobencilo (500 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (253 mg, 2,24 mmol) y Bu_4NBr (147 mg, 0,447 mmol) en acetona (11 ml). La reacción finaliza transcurridas 4 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,86$ min (condiciones 2).

55 *1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (876 mg, 15,8 mmol) y 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-3-nitro-1H-pirazol (405 mg, 1,58 mmol) en EtOH (30 ml) y NH_4Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 18 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R =$

0,61 min, MH⁺ = 226,13 (condiciones 3).

5 *1-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)bencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (1,55 g, 11,2 mmol), bromuro de 4-cloro-3-trifluorometoxibencilo (648 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (253 mg, 2,24 mmol) y Bu₄NBr (147 mg, 0,447 mmol) en acetona (11 ml). La reacción finaliza transcurridas 4 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,95 min (condiciones 2).

10 *1-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (1,01 g, 18,3 mmol) y 1-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)bencil)-3-nitro-1H-pirazol (587 mg, 1,83 mmol) en EtOH (30 ml) y NH₄Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 18 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,73 min, MH⁺ = 292,16 (condiciones 3).

15 *1-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (1,55 g, 11,2 mmol), bromuro de 4-cloro-3-trifluorometilbencilo (612 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (253 mg, 2,24 mmol) y Bu₄NBr (147 mg, 0,447 mmol) en acetona (11 ml). La reacción finaliza transcurridas 4 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,92 min (condiciones 2).

20 *1-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (1,24 g, 22,4 mmol) y 1-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-3-nitro-1H-pirazol (684 mg, 2,24 mmol) en EtOH (30 ml) y NH₄Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 18 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,71 min, MH⁺ = 276,12 (condiciones 3).

25 *1-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (1,55 g, 11,2 mmol), bromuro de 3,5-difluoro-4-metoxibencilo (530 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (253 mg, 2,24 mmol) y Bu₄NBr (147 mg, 0,447 mmol) en acetona (11 ml). La reacción finaliza transcurridas 4 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,83 min (condiciones 2).

1-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-amina. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (980 mg, 17,7 mmol) y 1-(3,5-difluoro-4-metoxibencil)-3-nitro-1H-pirazol (477 mg, 1,77 mmol) en EtOH (30 ml) y NH₄Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 4 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,59 min, MH⁺ = 240,11 (condiciones 3).

30 *1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)bencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (1,55 g, 11,2 mmol), bromuro de 4-metoxi-3-trifluorobencilo (530 mg, 2,24 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (253 mg, 2,24 mmol) y Bu₄NBr (147 mg, 0,447 mmol) en acetona (11 ml). La reacción finaliza transcurridas 17 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,87 min (condiciones 2).

35 *1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (947 mg, 17,1 mmol) y 1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)bencil)-3-nitro-1H-pirazol (516 mg, 1,71 mmol) en EtOH (30 ml) y NH₄Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,66 min, MH⁺ = 272,16 (condiciones 3).

40 *1-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (3,51 g, 25,4 mmol), bromuro de 4-fluoro-3-metilbencilo (1,03 g, 5,08 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (574 mg, 5,08 mmol) y Bu₄NBr (334 mg, 1,02 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 8 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,86 min (condiciones 3).

45 *1-(4-fluoro-3-metilbencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,45 g, 44,2 mmol) y 1-(4-fluoro-3-metilbencil)-3-nitro-1H-pirazol (1,04 g, 4,42 mmol) en EtOH (40 ml) y NH₄Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,59 min, MH⁺ = 206,27 (condiciones 3).

50 *1-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (3,51 g, 25,4 mmol), cloruro de 3-cloro-4-fluorobencilo (909 mg, 5,08 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (574 mg, 5,08 mmol) y Bu₄NBr (334 mg, 1,02 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 8 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,86 min (condiciones 3).

55 *1-(3-cloro-4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (433 mg, 7,82 mmol) y 1-(3-cloro-4-fluorobencil)-3-nitro-1H-pirazol (200 mg, 0,782 mmol) en EtOH (20 ml) y NH₄Cl ac. sat. (2 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R =

0,61 min, MH⁺ = 226,12 (condiciones 3).

5 *1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (3,51 g, 25,4 mmol), cloruro de 3-fluoro-4-metilbencilo (805 mg, 5,08 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (574 mg, 5,08 mmol) y Bu₄NBr (334 mg, 1,02 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,86 min (condiciones 3).

10 *1-(3-fluoro-4-metilbencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,21 g, 40,0 mmol) y 1-(3-fluoro-4-metilbencil)-3-nitro-1H-pirazol (940 mg, 4,00 mmol) en EtOH (40 ml) y NH₄Cl ac. sat. (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,59 min, MH⁺ = 206,26 (condiciones 3).

15 *6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (3,51 g, 25,4 mmol), 6-(bromometil)nicotinonitrilo (1000 mg, 5,08 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (574 mg, 5,08 mmol) y Bu₄NBr (334 mg, 1,02 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridos 3 días a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,67 min (condiciones 3).

6-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (1,05 g, 18,5 mmol) y 6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (425 mg, 1,85 mmol) en EtOH (30 ml) y NH₄Cl ac. sat. (3 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,40 min, MH⁺ = 200,28 (condiciones 3).

20 *5-metoxi-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (4,39 g, 31,7 mmol), 2-(clorometil)-5-metoxipiridina (1000 mg, 6,35 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (717 mg, 6,35 mmol) y Bu₄NBr (417 mg, 1,27 mmol) en acetona (45 ml). La reacción finaliza transcurridos 3 días a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,66 min (condiciones 3).

25 *1-(5-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (1,36 g, 24,6 mmol) y 5-metoxi-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (575 mg, 2,46 mmol) en EtOH (20 ml) y NH₄Cl ac. sat. (3 ml). La reacción finaliza transcurridas 18 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,38 min, MH⁺ = 205,28 (condiciones 3).

30 Los siguientes ejemplos se prepararon según los procedimientos generales 1 y 2, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
1	N-[1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,42 min; 368,16; condiciones 1
2	N-[1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	1,22 min; 369,15; condiciones 1
3	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	1,13 min; 353,18; condiciones 1
4	2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,53 min; 354,18; condiciones 2
5	N-[1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,57 min; 370,11; condiciones 2
6	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	1,33 min; 352,18; condiciones 1
7	2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,92 min; 364,30; condiciones 3
8	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,62 min; 365,25; condiciones 3
9	2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,95 min; 348,30; condiciones 3
10	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,65 min; 349,30; condiciones 3
11	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,90 min; 359,26; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH+; condiciones)
12	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,59 min; 360,31; condiciones 3
13	2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,64 min; 350,26; condiciones 3
14	2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,61 min; 366,32; condiciones 3
15	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,59 min; 361,28; condiciones 3
16	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-etil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,69 min; 363,19; condiciones 3
17	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-isopropil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,72 min; 377,16; condiciones 3
18	N-[1-(4- <i>terc</i> -butil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,75 min; 391,21; condiciones 3
19	N-[1-(4-difluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,67 min; 401,07; condiciones 3
20	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,71 min; 419,18; condiciones 3
21	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,64 min; 371,12; condiciones 3
22	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,72 min; 437,17; condiciones 3
23	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,70 min; 421,17; condiciones 3
24	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 389,10; condiciones 3
25	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3,5-dimetil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,70 min; 381,15; condiciones 3
26	N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,67 min; 387,04; condiciones 3
27	N-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,72 min; 437,18; condiciones 3
28	N-[1-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,65 min; 401,08; condiciones 3
29	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-metoxi-3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,70 min; 433,16; condiciones 3
30	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 367,1; condiciones 3
31	N-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,67 min; 387,11; condiciones 3
32	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 367,13; condiciones 3
33	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,53 min; 361,07; condiciones 3
34	N-[1-(4-cloro-3-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,74 min; 453,17; condiciones 3
35	2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-etil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,68 min; 364,18; condiciones 3
36	N-[1-(4-difluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,66 min; 401,95; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
37	2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,70 min; 420,16; condiciones 3
38	2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 368,13; condiciones 3
39	2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,65 min; 368,13; condiciones 3
40	N-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,66 min; 388,08; condiciones 3
41	2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,65 min; 390,09; condiciones 3
42	N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,66 min; 388,06; condiciones 3
43	N-[1-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,65 min; 401,91; condiciones 3
44	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(5-metoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,51 min; 366,12; condiciones 3
45	N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,90 min; 420,16; condiciones 3
46	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,90 min; 408,10; condiciones 3
47	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,88 min; 415,15; condiciones 3

Ácido 2-(6-bromopiridin-3-il)acético. Se diluye 2-(6-bromopiridin-3-il)acetnitrilo (370 mg, 1,88 mmol) en HCl ac. conc. (2,8 ml) y la mezcla se agita a 100 °C durante 90 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se evapora totalmente a presión reducida. Se añade agua. La mezcla se filtra para aislar el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,54 min, MH⁺ = 214,96 (condiciones 3).

- 5 2-(6-bromopiridin-3-il)-N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida se preparó según el procedimiento general 3, a partir de ácido 2-(6-bromopiridin-3-il)acético (286 mg, 1,32 mmol) y 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-amina (253 mg, 1,32 mmol). CL-EM: t_R = 0,80 min, MH⁺ = 388,96 (condiciones 3).

- 10 *Ejemplo 48, 2-[6-(etil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida.* Se disuelve 2-(6-bromopiridin-3-il)-N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida (50 mg, 0,13 mmol) en tolueno (3,0 ml) y la sol. se calienta hasta 100 °C. Se añade Pd₂(dba)₃ (2,4 mg, 0,0026 mmol), cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II), aducto de metil-*t*-butiléter (CAS 1028206-60-1, 37 mg, 0,051 mmol), NaOtBu (19 mg, 0,19 mmol) y una sol. de etilmetilamina (9,1 mg, 0,15 mmol) en tolueno (1,0 ml). La mezcla se agita a 100 °C durante 1,5 h y se deja enfriar hasta t.a. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se mezcla con CH₃CN (1,0 ml), agua (2 gotas) y Et₃N (2 gotas). La mezcla se filtra y el filtrado se purifica por HPLC para obtener el
- 15 *Ejemplo 48.* CL-EM: t_R = 0,64 min, MH⁺ = 368,01 (condiciones 3).

- 20 2-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)fenil)acetato de etilo. Se añaden Xantphos (24 mg, 0,041 mmol), Pd(OAc)₂ (7 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (670 mg, 2,06 mmol) a una sol. de 4-bromofenilacetato de etilo (250 mg, 1,03 mmol) en tolueno (8 ml). La mezcla se calienta rápidamente hasta 100 °C y se añade clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (266 mg, 2,06 mmol). La mezcla se agita durante 18 h a 100 °C y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se filtra a través de Celite® y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,89 min, MH⁺ = 297,22 (condiciones 3).

- 25 Ácido 2-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)fenil)acético. Se agita una sol. de 2-(4-(3,3-difluoroazetidín-1-il)fenil)acetato de etilo (115 mg, 0,451 mmol) en EtOH (2 ml) y NaOH 2,5 M ac. (2 ml) a t.a. durante 18 h. Los disolventes se retiran de manera parcial a presión reducida y el residuo se suspende en CH₂Cl₂ (50 ml). Esta mezcla se lava con HCl 1 M ac. y las fases se separan. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,72 min, MH⁺ = 269,16 (condiciones 3).

- 30 2-(4-(azetidín-1-il)fenil)acetato de etilo. Se añade Xantphos (48 mg, 0,082 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,062 mmol) y Cs₂CO₃ (1,34 g, 4,11 mmol) a una sol. de 4-bromofenilacetato de etilo (500 mg, 2,06 mmol) en tolueno (8 ml). La mezcla se calienta rápidamente hasta 100 °C y se añade clorhidrato de azetidina (0,28 ml, 4,11 mmol). La mezcla se

agita durante 4 h a 100 °C y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se filtra a través de Celite® y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,60$ min, $MH^+ = 220,26$ (condiciones 3).

5 *Ácido 2-(4-(azetidín-1-il)fenil)acético*. Se agita una sol. de 2-(4-(azetidín-1-il)fenil)acetato de etilo (150 mg, 0,684 mmol) en EtOH (1 ml) y NaOH 2,5 M ac. (1 ml) a t.a. durante 18 h. Los disolventes se retiran de manera parcial a presión reducida y el residuo se suspende en CH₂Cl₂ (50 ml). Esta mezcla se lava con HCl 1 M ac. y las fases se separan. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,40$ min (condiciones 3).

10 *2-fluoro-4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (3,23 g, 23,4 mmol), 4-ciano-3-fluorobencilbromuro (1000 mg, 4,67 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (528 mg, 4,67 mmol) y Bu₄NBr (301 mg, 0,934 mmol) en acetona (40 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 25:75 → 35:65, 20 g de gel de sílice, caudal 20 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,79$ min (condiciones 3).

15 *4-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-2-fluorobenzonitrilo*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,00 g, 36,1 mmol) y 2-fluoro-4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo (890 mg, 3,61 mmol) en EtOH (40 ml) y NH₄Cl ac. sat. (8 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,55$ min, $MH^+ = 217,24$ (condiciones 3).

20 *Ácido 2-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)acético*. Se añade ácido 2-cloropiridin-5-acético (343 mg, 2,00 mmol) a una solución de NaH (65 % en aceite, 400 mg, aproximadamente 10 mmol) en trifluoroetanol (4 ml). La mezcla se agita en un horno de microondas a 160 °C durante 7 h y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se diluye con agua y el pH se ajusta hasta 3. La retirada de los disolventes a presión reducida y el secado del residuo a alto vacío proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,62$ min, $MH^+ = 236,18$ (condiciones 2).

25 *2-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)acetato de (S)-etilo*. Se añade Xantphos (29 mg, 0,049 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,7 mmol) a una sol. de 4-bromofenilacetato de etilo (300 mg, 1,23 mmol) en tolueno (10 ml) a t.a. La mezcla se calienta rápidamente hasta 100 °C y se añade (S)-3-fluoropirrolidina (310 mg, 2,47 mmol). La mezcla se agita durante 3 h a 100 °C y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se filtra a través de Celite® y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 16 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,88$ min, $MH^+ = 252,14$ (condiciones 3).

30 *Ácido (S)-2-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)acético*. Se agita una mezcla de 2-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)acetato de (S)-etilo (76 mg, 0,302 mmol) en EtOH (2,0 ml) y NaOH 1 M ac. (1,0 ml) a t.a. durante 2 h. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se diluye con CH₂Cl₂. La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade HCl 1 M ac. hasta pH 3. Las fases se separan en un Separator® (Biotage) para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,70$ min, $MH^+ = 224,22$ (condiciones 3).

35 *2-(4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenil)acetato de etilo*. Se añaden Xantphos (29 mg, 0,049 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,70 mmol) a una sol. de 4-bromofenilacetato de etilo (300 mg, 1,23 mmol) en tolueno (10 ml) a t.a. La mezcla se calienta rápidamente hasta 100 °C y se añade clorhidrato de 3-fluoroazetidina (275 mg, 2,47 mmol). La mezcla se agita durante 24 h a 100 °C y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se filtra a través de Celite y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 16 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,84$ min, $MH^+ = 238,14$ (condiciones 3).

40 *Ácido 2-(4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenil)acético*. Se agita una mezcla de 2-(4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenil)acetato de etilo (130 mg, 0,548 mmol) en EtOH (2,0 ml) y NaOH 1 M ac. (1,0 ml) a t.a. durante 2 h. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se diluye con CH₂Cl₂. La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade HCl 1 M ac. hasta pH 3. Las fases se separan en un Separator® (Biotage) para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,64$ min, $MH^+ = 210,32$ (condiciones 3).

45 *2-(4-(viniloxi)fenil)acetato de metilo*. Se agita una mezcla de metil-4-hidroxifenilacetato (1,66 g, 10 mmol), acetato de vinilo (1,84 ml, 20,0 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)iridio(I) (133 mg, 0,20 mmol) y Na₂CO₃ (636 mg, 6,00 mmol) en tolueno (10 ml) a 100 °C durante 2,5 h. A continuación, se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida. La purificación por FC automática (Biotage, 50 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 1:9 → 4:6, 50 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,83$ min (condiciones 3).

50 *2-(4-ciclopropoxifenil)acetato de metilo*. A -5 °C, se añade Et₂Zn (1,0 M en hexanos, 4,8 ml, 4,8 mmol) a una sol. de 2-(4-(viniloxi)fenil)acetato de metilo (384 mg, 2,00 mmol) y CH₂ClI (0,525 ml, 7,20 mmol) en CH₂Cl₂ (15,2 ml). La mezcla se agita entre -5 °C y 0 °C durante 4 h y se inactiva con NH₄Cl ac. sat. La mezcla se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, 25 g de gel de sílice,

EtOAc/heptano 1:19 → 4:6, 25 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,84$ min (condiciones 3).

5 *Ácido 2-(4-ciclopropoxifenil)acético.* Se agita una sol. de 2-(4-ciclopropoxifenil)acetato de metilo (364 mg, 1,76 mmol) y LiOH·H₂O (111 mg, 2,65 mmol) en THF / MeOH / H₂O (3:1:1) (10 ml) a 0 °C durante 3 h. La mezcla se acidifica con HCl 1 M ac. hasta pH 3 y se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se filtran. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,71$ min (condiciones 3).

10 *2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil)acetato de etilo.* Se añade Xantphos (29 mg, 0,049 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,70 mmol) a una sol. de 4-bromofenilacetato de etilo (300 mg, 1,23 mmol) en tolueno (10 ml) a t.a. La mezcla es calentada rápidamente hasta 100 °C y se agrega 3,3-difluoropirrolidina (354 mg, 2,47 mmol). La mezcla se agita durante 48 h a 100 °C y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se filtra a través de Celite® y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 16 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,92$ min, MH⁺ = 270,20 (condiciones 3).

15 *Ácido 2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil)acético.* Se agita una mezcla de 2-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil)acetato de etilo (68 mg, 0,25 mmol) en EtOH (2,0 ml) y NaOH 1 M ac. (1,0 ml) a t.a. durante 1 h. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se diluye con CH₂Cl₂. La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade HCl 1 M ac. hasta pH 3. Las fases se separan en un Separator® (Biotage) para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,77$ min, MH⁺ = 241,92 (condiciones 3).

20 *2-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)acetato de (R)-etilo.* Se añade Xantphos (29 mg, 0,049 mmol), Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,70 mmol) a una sol. de 4-bromofenilacetato de etilo (300 mg, 1,23 mmol) en tolueno (10 ml) a t.a. La mezcla se calienta rápidamente hasta 100 °C y se añade (R)-3-fluoropirrolidina (310 mg, 2,47 mmol). La mezcla se agita durante 18 h a 100 °C y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se filtra a través de Celite® y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 16 ml/min) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,88$ min, MH⁺ = 252,18 (condiciones 3).

25 *Ácido (R)-2-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)acético.* Se agita una mezcla de 2-(4-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)acetato de (R)-etilo (250 mg, 1,00 mmol) en EtOH (2,0 ml) y NaOH 1 M ac. (1,0 ml) a t.a. durante 2 h. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se diluye con CH₂Cl₂. La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade HCl 1 M ac. hasta pH 3. Las fases se separan en un Separator® (Biotage) para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,70$ min, MH⁺ = 224,25 (condiciones 3).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t_R ; MH ⁺ ; condiciones)
49	2-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-fenil]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,88 min; 401,05; condiciones 3
50	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,86 min; 408,16; condiciones 3
51	2-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-fenil]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,88 min; 413,18; condiciones 3
52	2-[4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-fenil]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,90 min; 419,17; condiciones 3
53	2-(4-azetidín-1-il-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,67 min; 365,15; condiciones 3
54	2-(4-azetidín-1-il-fenil)-N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,64 min; 372,12; condiciones 3
55	2-(4-azetidín-1-il-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,67 min; 377,05; condiciones 3
56	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,63 min; 372,09; condiciones 3
57	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,62 min; 378,11; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
58	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,61 min; 379,07; condiciones 3
59	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-acetamida	0,81 min; 427,09; condiciones 2
60	2-(4-azetidín-1-il-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,69 min; 383,07; condiciones 3
61	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,89 min; 415,16; condiciones 3
62	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,86 min; 401,03; condiciones 3
63	2-(4-ciclopropoxi-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,79 min; 366,31; condiciones 2
64	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopropoxi-fenil)-acetamida	0,75 min; 373,34; condiciones 2
65	2-(4-ciclopropoxi-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,78 min; 378,35; condiciones 2
66	2-(4-ciclopropoxi-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,81 min; 384,32; condiciones 2
67	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,92 min; 433,06; condiciones 3
68	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,89 min; 415,16; condiciones 3
69	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,85 min; 404,16; condiciones 3
70	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,88 min; 397,12; condiciones 3
71	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,83 min; 360,04; condiciones 2
72	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,82 min; 389,86; condiciones 3
73	2-[4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenil]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,85 min; 383,13; condiciones 3
74	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,86 min; 403,98; condiciones 3
75	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,88 min; 397,26; condiciones 3
76	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-fenil]-acetamida	0,89 min; 421,99; condiciones 3
77	2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-fenil]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,91 min; 414,84; condiciones 3

Cloruro de 2-(4-ciclopropilfenil)acetilo. Preparado según el *procedimiento general 1*, a partir de ácido 2-(4-ciclopropilfenil)acético (Reger, T. S.; Yang, Z.-Q.; Schlegel, K.-A. S.; Shu, Y.; Mattern, C.; Cube, R.; Rittle, K. E.; McGaughey, G. B.; Hartman, G. D.; T., Cuyue; y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 1692; 260 mg, 1,48 mmol) y cloruro de oxalilo (0,192 ml, 2,21 mmol) para obtener el compuesto crudo del título.

5

Ejemplo 78: N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopropil-fenil)-acetamida. Preparado según el *procedimiento general 2*, a partir de cloruro de 2-(4-ciclopropilfenil)acetilo (41 mg, 0,21 mmol) y 6-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (35 mg, 0,18 mmol). La reacción finaliza transcurridas 17 h. La purificación por HPLC proporciona el Ejemplo 78. CL-EM: t_R = 0,79 min, MH⁺ = 358,07 (condiciones 3).

2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida. Preparado según el *procedimiento general 3*, a partir de ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)acético (257 mg, 1,50 mmol), 1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-amina (314 mg, 1,50 mmol), HATU (856 mg, 2,25 mmol) y DIPEA (1,28 ml, 7,50 mmol) en DMF (5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h. La mezcla se divide entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y evaporan. El producto crudo se purifica por FC automática (Biotage, CH₂Cl₂/0,5 % de Et₃N en MeOH, 50 g de gel de sílice). Otra purificación por HPLC proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,70 min, MH⁺ = 363,07 (condiciones 4).

Ejemplo 79: 2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida. Se prepara una mezcla de 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-(1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida (100 mg, 0,273 mmol), ácido ciclopropilborónico (117 mg, 1,36 mmol), PEPPSI-IPr (27,9 mg, 0,0409 mmol) y K₃PO₄ (290 mg, 1,36 mmol) en tolueno (3,4 ml). La mezcla se purga y se carga con Ar 3 veces. Después, la mezcla se agita a 100 °C durante una noche. La mezcla se filtra y evapora. El residuo se purifica directamente por HPLC para obtener el Ejemplo 79. CL-EM: t_R = 0,54 min, MH⁺ = 369,07 (condiciones 4).

N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida. Se disuelve 1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-ilamina (300 mg, 1,57 mmol) en DMF (3,00 ml). Se añade ácido 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acético (411 mg, 1,57 mmol), EDC-HCl (361 mg, 1,88 mmol), HOBt (256 mg, 1,88 mmol) y DIPEA (1,05 ml, 6,12 mmol) sucesivamente. La mezcla se agita durante 3 h a t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash RF200, columna 20 g de gel de sílice, caudal 35 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 5:95 → 10:90) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,94 min, MH⁺ = 436,18 (condiciones 2).

Ejemplo 80: N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-pirazin-2-il)-fenil]-acetamida. Se disuelve N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (90 mg, 0,207 mmol) en dioxano (0,55 ml). Se añade 2-cloro-3-metilpirazina (31,9 mg, 0,248 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) y fosfato de potasio 1,7 M ac. (0,28 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se desgasifica durante 10 min y se calienta en un horno de microondas a 150 °C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. Se añade EtOAc y la mezcla se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra, los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 80. CL-EM: t_R = 0,74 min, MH⁺ = 401,97 (condiciones 2).

Ejemplo 81: N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-pirazin-2-il-fenil)-acetamida. Se disuelve N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (90 mg, 0,207 mmol) en dioxano (0,55 ml). Se añade 2-cloropirazina (23,7 mg, 0,248 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) y fosfato de potasio 1,7 M ac. (0,28 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se desgasifica durante 10 min y se calienta en un horno de microondas a 150 °C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. Se añade EtOAc y la mezcla se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra, los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 81. CL-EM: t_R = 0,76 min, MH⁺ = 387,87 (condiciones 2).

Ejemplo 82: N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-piridin-2-il-fenil)-acetamida. Se disuelve N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (90 mg, 0,207 mmol) en dioxano (0,55 ml). Se añade 2-cloropiridina (23,5 mg, 0,248 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) y fosfato de potasio 1,7 M ac. (0,28 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se desgasifica durante 10 min y se calienta en un horno de microondas a 150 °C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. Se añade EtOAc y la mezcla se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra, los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 82. CL-EM: t_R = 0,60 min, MH⁺ = 386,86 (condiciones 2).

Ejemplo 83: N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-piridin-3-il-fenil)-acetamida. Se disuelve N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (90 mg, 0,207 mmol) en dioxano (0,55 ml). Se añade 3-cloropiridina (23,5 mg, 0,248 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) y fosfato de potasio 1,7 M ac. (0,28 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se desgasifica durante 10 min y se calienta en un horno de microondas a 150 °C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. Se añade EtOAc y la mezcla se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra, los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 83. CL-EM: t_R = 0,58 min, MH⁺ = 386,92 (condiciones 2).

Ejemplo 84: N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-piridin-4-il-fenil)-acetamida. Se disuelve N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (90 mg, 0,207 mmol) en dioxano (0,55 ml). Se añade 4-cloropiridina (23,5 mg, 0,248 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) y fosfato de potasio 1,7 M ac. (0,28 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se desgasifica durante 10 min y se calienta en un horno de microondas a 150 °C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. Se añade EtOAc y la mezcla se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra, los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 84. CL-EM: t_R = 0,57 min, MH⁺ = 386,92 (condiciones 2).

Ejemplo 85: *N*-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-pirimidin-2-il-fenil)-acetamida. Se disuelve *N*-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (90 mg, 0,207 mmol) en dioxano (0,55 ml). Se añade 2-cloropirimidina (23,7 mg, 0,248 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) y fosfato de potasio 1,7 M ac. (0,28 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se desgasifica durante 10 min y se calienta en un horno de microondas a 150 °C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. Se añade EtOAc y la mezcla se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra, los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 85. CL-EM: t_R = 0,71 min, MH⁺ = 387,87 (condiciones 2).

Ejemplo 86: *N*-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-pirimidin-5-il-fenil)-acetamida. Se disuelve *N*-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (90 mg, 0,207 mmol) en dioxano (0,55 ml). Se añade 5-bromopirimidina (32,9 mg, 0,248 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) y fosfato de potasio 1,7 M ac. (0,28 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se desgasifica durante 10 min y se calienta en un horno de microondas a 150 °C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. Se añade EtOAc y la mezcla se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra, los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 86. CL-EM: t_R = 0,71 min, MH⁺ = 387,94 (condiciones 2).

Ejemplo 87: *N*-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-pirimidin-4-il-fenil)-acetamida. Se disuelve *N*-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (90 mg, 0,207 mmol) en dioxano (0,55 ml). Se añade 4-cloropirimidina (23,7 mg, 0,248 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) y fosfato de potasio 1,7 M ac. (0,28 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se desgasifica durante 10 min y se calienta en un horno de microondas a 150 °C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. Se añade EtOAc y la mezcla se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra, los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 87. CL-EM: t_R = 0,72 min, MH⁺ = 387,96 (condiciones 2).

Ejemplo 88: *N*-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-isopropil-piridin-3-il)-acetamida. Se agita una mezcla de 2-(6-cloropiridin-3-il)-*N*-(1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida (95,6 mg, 0,261 mmol), acetilacetato de hierro(III) (5 mg, 0,0142 mmol), 1-metil-2-pirrolidona (0,174 ml) en tolueno (0,9 ml) y THF (0,9 ml) durante 5 min en Ar. Se añade ¹PrMgCl (2 M en THF, 0,52 ml, 1,04 mmol) por goteo a t.a. La mezcla se agita durante otra hora. Se añade más ¹PrMgCl (2 M en THF, 0,26 ml, 0,52 mmol) y la mezcla se agita durante 40 min. Se vuelve a añadir ¹PrMgCl (2 M en THF, 0,26 ml, 0,52 mmol) y la mezcla se agita de un día para el otro. La mezcla se inactiva con HCl 1 M ac. y el pH se ajusta hasta 8. La capa ac. se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,56 min, MH⁺ = 371,13; condiciones 4.

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
89	<i>N</i> -[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida	0,80 min; 404,92; condiciones 3
90	<i>N</i> -[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida	0,80 min; 404,92; condiciones 3
91	<i>N</i> -[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida	0,84 min; 422,91; condiciones 3

Ejemplo 92: *N*-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(5-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-acetamida. Se disuelve *N*-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida (90 mg, 0,207 mmol) en dioxano (0,55 ml). Se añade 4-cloro-5-metilpirimidina (31,7 mg, 0,248 mmol), triciclohexilfosfina (1,45 mg, 0,00517 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,89 mg, 0,00207 mmol) y fosfato de potasio 1,7 M ac. (0,28 ml, 0,48 mmol). La mezcla resultante se desgasifica durante 10 min y se calienta en un horno de microondas a 150 °C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. Se añade EtOAc y la mezcla se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra, los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 92. CL-EM: t_R = 0,79 min, MH⁺ = 401,98 (condiciones 2).

5-((terc-butildimetilsilil)oxi)picolinato de metilo. Se añade, a 0 °C, cloruro de terc-butildimetilsililo (2,71 g, 18,0 mmol) a una sol. de 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (2,30 g, 15,0 mmol) e imidazol (1,53 g, 22,5 mmol) en DMF (30 ml). Se deja calentar la mezcla hasta t.a. y se agita de un día para el otro. Se añade más imidazol (11,3 mmol) y TBDMS-Cl (9,00 mmol) y la mezcla se agita a t.a. durante 2 h. La mezcla se inactiva con NaHCO₃ ac. sat. y se extrae con EtOAc. Las capas org. comb. se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC (EtOAc/heptano 10:90 → 60:40) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,96 min, MH⁺ = 268,34 (condiciones 3).

5 *(5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piridin-2-il)metanol*. Se añade lentamente, a 0 °C, DIBAL (solución al 20 % en peso en tolueno, 1,2 M, 28,6 ml, 34,1 mmol) a una sol. de 5-((terc-butildimetilsilil)oxi)picolinato de metilo (3,65 g, 13,6 mmol) en CH₂Cl₂ (68 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 2 h. Se añade más DIBAL (11,4 ml) y la mezcla se agita a 0 °C durante una hora más. Se añade más DIBAL (5,7 ml) y la mezcla se agita a 0 °C durante una hora más. Se añade agua (2,24 ml), seguida de NaOH ac. al 15 % (2,24 ml) y agua (5,6 ml), junto con algo de THF y la mezcla se agita a t.a. durante 30 min. Se añade MgSO₄, la mezcla se agita durante 20 min, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,68 min, MH⁺ = 240,35 (condiciones 3).

10 *Metansulfonato de (5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piridin-2-il)metilo*. Se añade, a 0 °C, Et₃N (0,835 ml, 6,00 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,341 ml, 4,40 mmol) a una sol. de 5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piridin-2-il)metanol (958 mg, 4,00 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 20 min. Se añade NaHCO₃ ac. sat. y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas org. comb. se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título.

15 *5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina*. Preparada según el *procedimiento general 4*, con NaH (60 % en aceite, 76,5 mg, 3,19 mmol), metansulfonato de 5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piridin-2-il)metilo (1,06 g, 3,34 mmol) y 5-nitro-1H-pirazol (343 mg, 3,03 mmol) en DMF (15 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC (EtOAc/heptano 20:80 → 80:20) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,97 min, MH⁺ = 337,24 (condiciones 3).

20 *1-((5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparada según el *procedimiento general 5*, con Zn (163 mg, 2,50 mmol) y 5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (83,6 mg, 0,25 mmol) en acetona (2,5 ml) y NH₄Cl ac. sat. (0,5 ml). La reacción finaliza transcurridos 20 min a t.a. y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,75 min, MH⁺ = 305,24 (condiciones 3).

25 *N-(1-((5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida*. Preparada según el *procedimiento general 3*, a partir de ácido 2-(4-isopropilfenil)acético (234 mg, 1,31 mmol) y 1-((5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-amina (400 mg, 1,31 mmol). CL-EM: t_R = 1,02 min, MH⁺ = 465,25 (condiciones 3).

30 *N-(1-((5-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida*. Se añade, a 0 °C, una sol. de TBAF (1 M en THF, 0,545 ml, 0,545 mmol) a una sol. de N-(1-((5-((terc-butildimetilsilil)oxi)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida (211 mg, 0,454 mmol) en THF (4,5 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 20 min, se inactiva con NaHCO₃ ac. sat. y se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC (MeOH / CH₂Cl₂ 2:98 → 5:95) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,71 min, MH⁺ = 351,32 (condiciones 3).

35 *Ejemplo 93: 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-ilmetil]-1H-pirazol-3-il]-acetamida*. Se agita una mezcla de N-(1-((5-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida (28 mg, 0,08 mmol), Cs₂CO₃ (39,1 mg, 0,12 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,00946 ml, 0,096 mmol) en CH₃CN (1 ml) a 70 °C y durante 20 min a 100 °C en un horno de microondas. Los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC proporciona el Ejemplo 93. CL-EM: t_R = 0,91 min, MH⁺ = 333,20 (condiciones 3).

40 *Metansulfonato de (5-bromopiridin-2-il)metilo*. A una sol. de 5-bromo-2-(hidroximetil)piridina (2,50 g, 13,3 mmol) y Et₃N (2,78 ml, 19,9 mmol) en CH₂Cl₂ (67 ml) se añade, a 0 °C, cloruro de metansulfonilo (1,14 ml, 14,6 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 15 min. Se añade NaHCO₃ ac. sat. y las fases se separan. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y los disolventes se evaporan a presión reducida. La purificación del producto crudo que se hace por FC automática (Biotage, columna de 100 g de KP, EtOAc/heptano 0 → 30 %) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,57 min, MH⁺ = 268,15 (condiciones 4).

45 *5-bromo-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina*. Preparada según el *procedimiento general 4*, con NaH (60 % en aceite, 378 mg, 9,45 mmol), metansulfonato de (5-bromopiridin-2-il)metilo (2,90 g, 10,8 mmol) y 5-nitro-1H-pirazol (1,07 g, 9,00 mmol) en DMF (25 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC (EtOAc/heptano 0:100 → 50:50) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,66 min, MH⁺ = 285,02 (condiciones 4).

50 *1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparada según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,42 g, 43,8 mmol) y 5-bromo-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (1,24 g, 4,38 mmol) en EtOH (50 ml) y NH₄Cl ac. sat. (6,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 70 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,39 min, MH⁺ = 253,09 (condiciones 4).

55 *Ejemplo 94: N-[1-(5-bromo-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida*. Preparada según el *procedimiento general 3*, a partir de ácido 2-(4-isopropilfenil)acético (232 mg, 1,30 mmol) y 1-((5-bromopiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-amina (329 mg, 1,30 mmol). CL-EM: t_R = 0,83 min, MH⁺ = 413,08 (condiciones 4).

2-(5,6-difluoropiridin-3-il)acetato de terc-butilo. Según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-2,3-difluoropiridina (1,16 g, 6,00 mmol), cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en Et₂O, 14,4 ml, 7,20 mmol), Q-

Phos (432 mg, 0,60 mmol) y Pd₂(dba)₃ (173 mg, 0,30 mmol) en THF (18 ml). La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, EtOAc/heptano 20:80 → 40:60) y la purificación posterior por HPLC, proporcionan el producto del título. CL-EM: t_R = 0,81 min (condiciones 4).

5 *Ácido 2-(5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)acético.* Se añade NaH (60 % en aceite, 69,1 mg, 1,73 mmol) a 2,2,2-trifluoroetanol (8 ml) a 0 °C y la mezcla se agita durante 15 min a t.a. Se añade 2-(5,6-difluoropiridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (200 mg, 0,864 mmol) y la mezcla se agita a 120 °C durante 3 h y a 140 °C (microondas) durante 1 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se añaden LiOH·H₂O (18,1 mg, 0,432 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se agita a t.a. durante 1 h y se añade agua. La mezcla se lava con CH₂Cl₂. La capa acuosa se ajusta hasta pH 1-3 con HCl ac. y se extrae 3 veces con CH₂Cl₂. Las capas org. combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. El producto crudo se purifica por HPLC prep. y las fracciones combinadas que contienen el producto se dividen entre agua y CH₂Cl₂. Las capas org. combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para obtener el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,67 min, MH⁺ = 254,08 (condiciones 3).

15 *Ejemplo 95: N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-acetamida.* Preparada según el *procedimiento general 3*, a partir de ácido 2-(5,6-difluoropiridin-3-il)acético (50,6 mg, 0,20 mmol) y 1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-amina (41,8 mg, 0,20 mmol). CL-EM: t_R = 0,84 min, MH⁺ = 445,11 (condiciones 4).

20 *Ejemplo 96: N-[1-(5-ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida.* Se desgasifica una mezcla de Ejemplo 94 (104 mg, 0,25 mmol), ácido ciclopropilborónico (64,4 mg, 0,75 mmol), K₂CO₃ (51,8 mg, 0,375 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (28,9 mg, 0,025 mmol) en dioxano (1 ml) y se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se evaporan a presión reducida. El producto crudo se purifica por HPLC prep. para obtener el Ejemplo 96. CL-EM: t_R = 0,72 min, MH⁺ = 375,18 (condiciones 4).

25 *Ejemplo 97: 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida.* Se desgasifica una mezcla de Ejemplo 94 (104 mg, 0,25 mmol), trimetilboroxina (31,4 mg, 0,25 mmol), K₂CO₃ (51,8 mg, 0,375 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (28,9 mg, 0,025 mmol) en dioxano (1 ml) y se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se evaporan a presión reducida. El producto crudo se purifica por HPLC prep. para obtener el Ejemplo 97. CL-EM: t_R = 0,67 min, MH⁺ = 349,15 (condiciones 4).

30 *Ejemplo 98: N-[1-(5-isobutil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida.* Se desgasifica una mezcla de Ejemplo 94 (60 mg, 0,144 mmol), ácido (2-metilpropil)borónico (44 mg, 0,431 mmol), K₂CO₃ (30 mg, 0,22 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16,6 mg, 0,0144 mmol) en dioxano (0,8 ml) y se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se evaporan a presión reducida. El producto crudo se purifica por HPLC prep. para obtener el Ejemplo 98. CL-EM: t_R = 0,80 min, MH⁺ = 391,38 (condiciones 4).

40 *2-(6-(azetidín-1-il)piridin-3-il)acetato de terc-butilo.* Según el *procedimiento general 6*, a partir de 2-(azetidín-1-il)-5-bromopiridina (documento WO 2010139731, 545 mg, 1,56 mmol), cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en éter dietílico, 5,62 ml, 2,81 mmol), Pd₂(dba)₃ (117 mg, 0,13 mmol) y Q-PHOS (182 mg, 0,26 mmol) en THF (10,0 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 80 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, columna 20 g, caudal 35 ml/min, EtOAc/heptano 0 / 100 → 10:90 → 30 → 70) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,60 min, MH⁺ = 249,10 (condiciones 3).

Ácido 2-(6-(azetidín-1-il)piridin-3-il)acético. Según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(azetidín-1-il)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (480 mg, 1,93 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 15 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml). La reacción finaliza transcurridos 2 días a t.a. para obtener el producto crudo del título.

45 *Ejemplo 99: 2-(6-azetidín-1-il-piridin-3-il)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida.* Preparada según el *procedimiento general 3*, a partir de ácido 2-(6-(azetidín-1-il)piridin-3-il)acético (371 mg, 1,93 mmol) y 1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-3-amina (474 mg, 2,03 mmol). CL-EM: t_R = 0,64 min, MH⁺ = 383,95 (condiciones 3).

50 *Ejemplo 100: N-[1-(5-etil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida.* Se desgasifica una mezcla de Ejemplo 94 (60 mg, 0,144 mmol), ácido etilborónico (31,9 mg, 0,431 mmol), K₂CO₃ (30 mg, 0,22 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16,6 mg, 0,0144 mmol) en dioxano (0,8 ml) y se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. Se vuelven a añadir ácido etilborónico (31,9 mg, 0,431 mmol), K₂CO₃ (29,8 mg, 0,216 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (16,6 mg, 0,0144 mmol) y la mezcla se agita a 110 °C durante 7 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se evaporan a presión reducida. El producto crudo se purifica por HPLC prep. para obtener el Ejemplo 100. CL-EM: t_R = 0,71 min, MH⁺ = 363,35 (condiciones 4).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el *procedimiento general 3*, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
101	2-(6-azetidín-1-il-piridin-3-il)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,61 min; 377,85; condiciones 3
102	2-(6-azetidín-1-il-piridin-3-il)-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,53 min; 373,99; condiciones 3
103	2-(6-azetidín-1-il-piridin-3-il)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,62 min; 365,98; condiciones 3

5 *Ejemplo 104:* 2-(4-isopropil-fenil)-N-{1-[5-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilmetil]-1H-pirazol-3-il}-acetamida. Se trata una mezcla de N-(1-((5-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida (35 mg, 0,10 mmol), 2-metoxietanol (0,0118 ml, 0,15 mmol) y PPh₃ (39,3 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C con azodicarboxilato de diisopropilo (0,0295 ml, 0,15 mmol). Se deja calentar la mezcla hasta t.a. y se agita de un día para el otro. La mezcla es conc. y purificada por HPLC prep. para obtener el Ejemplo 104. CL-EM: t_R = 0,72 min, MH⁺ = 409,34 (condiciones 4).

10 *Ejemplo 105:* N-[1-(5-isopropoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. Se trata una mezcla de N-(1-((5-hidroxipiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida (35 mg, 0,10 mmol), 2-propanol (0,0115 ml, 0,15 mmol) y PPh₃ (39,3 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C con azodicarboxilato de diisopropilo (0,0295 ml, 0,15 mmol). Se deja calentar la mezcla hasta t.a. y se agita de un día para el otro. La mezcla es conc. y purificada por HPLC prep. para obtener el Ejemplo 105. CL-EM: t_R = 0,79 min, MH⁺ = 393,36 (condiciones 4).

15 *Metansulfonato de (5-fluoropiridin-2-il)metilo.* A una sol. de (5-fluoropiridin-2-il)metanol (339 mg, 2,64 mmol) y Et₃N (0,551 ml, 3,96 mmol) en CH₂Cl₂ (13 ml) se añade, a 0 °C, cloruro de metansulfonilo (225 µl, 2,9 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min. Se añade NaHCO₃ ac. sat. y las fases se separan. La capa ac. se extrae con CH₂Cl₂ varias veces. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para obtener el Ejemplo 106. CL-EM: t_R = 0,45 min, MH⁺ = 206,22 (condiciones 4).

20 *5-fluoro-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina.* Preparada según el *procedimiento general 4*, con NaH (60 % en aceite, 100 mg, 2,51 mmol), metansulfonato de (5-fluoropiridin-2-il)metilo (589 mg, 2,87 mmol) y 5-nitro-1H-pirazol (285 mg, 2,39 mmol) en DMF (6,4 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, EtOAc/heptano 0:100 → 50:50, 100 g de gel de sílice) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,56 min, MH⁺ = 223,20 (condiciones 4).

25 *1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-amina.* Preparada según el *procedimiento general 5*, con Fe (1,32 g, 23,9 mmol) y 5-fluoro-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (531 mg, 2,39 mmol) en EtOH (27 ml) y NH₄Cl ac. sat. (3,3 ml). La reacción finaliza transcurridas 5 h a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,29 min, MH⁺ = 193,32 (condiciones 4).

Ejemplo 106: N-[1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. Preparada según los procedimientos generales 1 y 2, a partir de ácido 2-(4-isopropilfenil)acético (154 mg, 0,84 mmol) y 1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-amina (145 mg, 0,747 mmol). CL-EM: t_R = 0,86 min, MH⁺ = 353,02 (condiciones 3).

30 *Ejemplo 107:* N-[1-(5-dimetilamino-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. A una mezcla desgasificada de Ejemplo 94 (62,6 mg, 0,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (6,87 mg, 0,0075 mmol), RuPhos (7 mg, 0,015 mmol), ^tBuONa (28,8 mg, 0,3 mmol) y tamiz molecular (polvo 4Å, una espátula) en tolueno (2 ml) se añade Me₂NH (2 M en THF, 0,375 ml, 0,75 mmol). La mezcla se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. La mezcla se enfría hasta t.a. La mezcla se divide entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. y la capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 107. CL-EM: t_R = 0,65 min, MH⁺ = 378,20 (condiciones 4).

40 *Ejemplo 108:* N-{1-[5-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilmetil]-1H-pirazol-3-il}-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. A una mezcla desgasificada de Ejemplo 94 (62,6 mg, 0,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (6,87 mg, 0,0075 mmol), RuPhos (7 mg, 0,015 mmol), ^tBuONa (28,8 mg, 0,3 mmol) y tamiz molecular (polvo 4Å, una espátula) en tolueno (2 ml) se añade (S)-3-fluoropirrolidina (48,5 mg, 0,375 mmol). La mezcla se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. La mezcla se enfría hasta t.a. La mezcla se divide entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. y la capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 108. CL-EM: t_R = 0,68 min, MH⁺ = 422,22 (condiciones 4).

45 *Metansulfonato de (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metilo.* A una sol. de (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metanol (480 mg, 2,71 mmol) y Et₃N (0,566 ml, 4,06 mmol) en CH₂Cl₂ (13 ml) se añade, a 0 °C, cloruro de metansulfonilo (231 µl, 2,98 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min. Se añade NaHCO₃ ac. sat. y las fases se separan. La capa ac. se extrae con CH₂Cl₂ varias veces. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,63 min, MH⁺ = 256,08 (condiciones 4).

- 5 *2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)-5-(trifluorometil)piridina*. Preparada según el *procedimiento general 4*, con NaH (60 % en aceite, 94,6 mg, 2,36 mmol), metansulfonato de (5-(trifluorometil)piridin-2-il)metilo (690 mg, 2,70 mmol) y 5-nitro-1H-pirazol (268 mg, 2,25 mmol) en DMF (6,0 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, EtOAc/heptano 0:100 → 50:50, 100 g de gel de sílice) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,70$ min, $MH^+ = 273,10$ (condiciones 4).
- 10 *1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparada según el *procedimiento general 5*, con Fe (1,10 g, 20,0 mmol) y 2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)-5-(trifluorometil)piridina (544 mg, 2,00 mmol) en EtOH (23 ml) y NH_4Cl ac. sat. (2,8 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,44$ min, $MH^+ = 243,12$ (condiciones 4).
- 10 *Ejemplo 109: 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida*. Preparada según los *procedimientos generales 1 y 2*, a partir de ácido 2-(4-isopropilfenil)acético (35,6 mg, 0,20 mmol) y 1-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-amina (48,4 mg, 0,20 mmol). CL-EM: $t_R = 0,86$ min, $MH^+ = 403,14$ (condiciones 4).
- 15 *2-cloro-6-(hidroximetil)nicotinonitrilo*. Se añade H_2SO_4 conc. (3 gotas) a una sol. de 1-óxido de 2-cloro-3-ciano-6-metilpiridina (Kiss, L. E.; Ferreira, H. S.; Torrao, L.; Bonifacio, M. J.; Palma, P. N.; Soares-da-Silva, P.; Learmonth, D. A., J. Med. Chem., 2010, 53, 3396, 512 g, 30,4 mmol) en Ac_2O (59,7 ml, 626 mmol) a t.a. La mezcla se agita a 110 °C durante 1 h y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se vierte lentamente sobre agua helada y se agita con $NaHCO_3$ ac. sat. durante 15 min. La capa ac. se extrae con EtOAc (3 veces) y las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. El producto crudo se absorbe en MeOH (75 ml), agua (38 ml) y se añade K_2CO_3 (13,8 g, 100 mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 30 min. Los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se diluye con CH_2Cl_2 (400 ml) y se seca sobre Na_2SO_4 con agitación durante 60 min. La mezcla se filtra, se lava con MeOH y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, columna de 100 g de KP, MeOH / CH_2Cl_2 1:99 → 3:97) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,42$ min, $MH^+ = 199,00$ (condiciones 4).
- 20 *Metansulfonato de (6-cloro-5-cianopiridin-2-il)metilo*. A una sol. de 2-cloro-6-(hidroximetil)nicotinonitrilo (1,95 g, 11,5 mmol) y Et_3N (2,41 ml, 17,3 mmol) en CH_2Cl_2 (60 ml) se añade, a 0 °C, cloruro de metansulfonilo (0,986 ml, 12,7 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min. Se añade $NaHCO_3$ ac. sat. y las fases se separan. La capa ac. se extrae con CH_2Cl_2 varias veces. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,58$ min (condiciones 4).
- 25 *2-cloro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con NaH (60 % en aceite, 402 mg, 10,1 mmol), metansulfonato de (6-cloro-5-cianopiridin-2-il)metilo (2,84 g, 11,5 mmol) y 5-nitro-1H-pirazol (1,08 g, 9,58 mmol) en DMF (25 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, EtOAc/heptano 5:95 → 80:20, 100 g de gel de sílice) proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,66$ min (condiciones 4).
- 30 *6-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-2-cloronicotinonitrilo*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (3,96 g, 71,6 mmol) y 2-cloro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (1,89 g, 7,16 mmol) en EtOH (82 ml) y NH_4Cl ac. sat. (10 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,41$ min, $MH^+ = 234,16$ (condiciones 4).
- 35 *Ejemplo 110: N-[1-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida*. Preparada según los *procedimientos generales 1 y 2*, a partir de ácido 2-(4-isopropilfenil)acético (831 mg, 4,66 mmol) y 6-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-2-cloronicotinonitrilo (1,09 g, 4,66 mmol). CL-EM: $t_R = 0,83$ min, $MH^+ = 394,08$ (condiciones 3).
- 40 *2-(4-(dietilamino)fenil)acetato de etilo*. Se calienta una mezcla de 4-bromofenilacetato de etilo (500 mg, 2,06 mmol) Et_2NH (181 mg, 2,47 mmol), DavePhos (64,8 mg, 0,165 mmol), K_3PO_4 (611 mg, 2,88 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (94,2 mg, 0,103 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) hasta 120 °C durante 20 min en un horno de microondas. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se añaden nuevamente Et_2NH (181 mg, 2,47 mmol), DavePhos (64,8 mg, 0,165 mmol), K_3PO_4 (611 mg, 2,88 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (94,2 mg, 0,103 mmol). La mezcla se agita a 120 °C durante 54 h y se deja enfriar hasta t.a. La suspensión se filtra a través de Celite® y el precipitado se lava con CH_2Cl_2 . Los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,54$ min, $MH^+ = 236,34$ (condiciones 3).
- 45 *Ácido 2-(4-(dietilamino)fenil)acético*. Se añade NaOH 2,5 M ac. (0,5 ml) a una sol. de 2-(4-(dietilamino)fenil)acetato de etilo (73 mg, 0,31 mmol) en EtOH (1 ml). La mezcla se agita durante 1 h a t.a. y los disolventes se retiran de manera parcial a presión reducida. El residuo se diluye en CH_2Cl_2 y se añade HCl 1 M ac. para ajustar el pH hasta 3. La separación de las fases con un Separator® (Biotage) y la retirada de los disolventes a presión reducida proporcionan el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,42$ min, $MH^+ = 208,15$ (condiciones 3).
- 50 *Ácido 2-(4-(dietilamino)fenil)acético*. Se añade NaOH 2,5 M ac. (0,5 ml) a una sol. de 2-(4-(dietilamino)fenil)acetato de etilo (73 mg, 0,31 mmol) en EtOH (1 ml). La mezcla se agita durante 1 h a t.a. y los disolventes se retiran de manera parcial a presión reducida. El residuo se diluye en CH_2Cl_2 y se añade HCl 1 M ac. para ajustar el pH hasta 3. La separación de las fases con un Separator® (Biotage) y la retirada de los disolventes a presión reducida proporcionan el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,42$ min, $MH^+ = 208,15$ (condiciones 3).
- 55 Los siguientes ejemplos se prepararon según el *procedimiento general 3*, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
111	2-(6-azetidín-1-il-piridin-3-il)-N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,60 min; 373,01; condiciones 3
112	2-(4-dietilamino-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,64 min; 392,89; condiciones 3
113	2-(4-dietilamino-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 398,98; condiciones 3
114	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dietilamino-fenil)-acetamida	0,62 min; 388,00; condiciones 3

5 *Ejemplo 115:* N-[1-(5-ciano-6-etil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. Se mezcla el Ejemplo 110 (80 mg, 0,203 mmol) con ácido etilborónico (45 mg, 0,61 mmol), K₂CO₃ (42,1 mg, 0,305 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (23,5 mg, 0,0203 mmol) en dioxano (1 ml) y la mezcla se desgasifica. La mezcla se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. El producto crudo se mezcla nuevamente con ácido etilborónico (45 mg, 0,609 mmol), K₂CO₃ (42,1 mg, 0,305 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (23,5 mg, 0,0203 mmol) en dioxano (1 ml) y la mezcla se desgasifica. La mezcla se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 115. CL-EM: t_R = 0,85 min, MH⁺ = 388,13 (condiciones 4).

10 *Ejemplo 116:* N-[1-(5-ciano-6-metoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. A una suspensión de NaH (60 % en aceite, 11,6 mg, 0,289 mmol) en MeOH (1,5 ml) a 0 °C se añade el Ejemplo 110 (80 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agita durante 3 h a 0 °C y se calienta hasta 50 °C. La mezcla se agita a 50 °C de un día para el otro. La mezcla se divide entre agua y EtOAc y la capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 116. CL-EM: t_R = 0,84 min, MH⁺ = 390,13 (condiciones 4).

15 *Ejemplo 117:* N-[1-(5-ciano-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. A una suspensión de NaH (60 % en aceite, 11,6 mg, 0,289 mmol) en CF₃CH₂OH (1,5 ml) a 0 °C se añade el Ejemplo 110 (80 mg, 0,193 mmol). La mezcla se agita durante 3 h a 0 °C y se calienta hasta 50 °C. La mezcla se agita a 50 °C de un día para el otro. La mezcla se divide entre agua y EtOAc y la capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 117. CL-EM: t_R = 0,89 min, MH⁺ = 458,13 (condiciones 4).

20 *Ejemplo 118:* N-[1-(5-ciano-6-isopropoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. A una suspensión de NaH (60 % en aceite, 11,6 mg, 0,289 mmol) en ⁱPrOH (1,5 ml) a 0 °C se añade el Ejemplo 110 (80 mg, 0,193 mmol). La mezcla se agita durante 3 h a 0 °C y se calienta hasta 50 °C. La mezcla se agita a 50 °C de un día para el otro. La mezcla se divide entre agua y EtOAc y la capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 118. CL-EM: t_R = 0,90 min, MH⁺ = 417,93 (condiciones 4).

25 *5-bromo-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridina.* Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (1,33 g, 9,04 mmol) y DBU (2,70 ml, 18,1 mmol) en DMSO (30 ml) a 80 °C durante 72 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 20 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,78 min, MH⁺ = 264,91 (condiciones 3).

30 *2-(6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de terc-butilo.* Según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridina (300 mg, 1,14 mmol), cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en éter dietílico, 3,1 ml, 1,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (52,2 mg, 0,057 mmol) y Q-PHOS (81 mg, 0,114 mmol) en THF (3 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,65 min, MH⁺ = 299,17 (condiciones 3).

35 *Ácido 2-(6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acético.* Según el *procedimiento general 7*, con 2-(6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de terc-butilo (50 mg, 0,168 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 1 ml) en CH₂Cl₂ (1 ml). La reacción finaliza transcurridas 50 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,42 min, MH⁺ = 242,90 (condiciones 3).

40 *5-bromo-N,N-dietilpiridin-2-amina.* Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), dietilamina (0,469 ml, 4,52 mmol) y DBU (0,674 ml, 4,52 mmol) en DMSO (30 ml) a 80 °C durante 2 semanas, añadiendo dietilamina (0,469 ml, 4,52 mmol) y DBU (0,674 ml, 4,52 mmol) cada 2 días. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 20 g de gel

de sílice, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 20:80) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,53$ min, $MH^+ = 231,00$ (condiciones 3).

5 *2-(6-(dietilamino)piridin-3-il)acetato de terc-butilo.* Según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-N,N-dietilpiridin-2-amina (178 mg, 0,726 mmol), cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en éter dietílico, 3,1 ml, 1,25 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33,2 mg, 0,0363 mmol) y Q-PHOS (51,6 mg, 0,726 mmol) en THF (3 ml). La reacción finaliza transcurridos 90 min a 75 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90 → 20:80) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,66$ min, $MH^+ = 265,17$ (condiciones 3).

10 *Ácido 2-(6-(dietilamino)piridin-3-il)acético.* Según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(dietilamino)piridin-3-il)acetato de terc-butilo (53,3 mg, 0,179 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 3 ml) en CH_2Cl_2 (2 ml). La reacción finaliza transcurridas 40 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

15 *2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenil)acetato de etilo.* Se desgasifica una mezcla de etil-4-bromofenilacetato (500 mg, 2,06 mmol), N-(2-metoxietil)metilamina (0,45 ml, 4,11 mmol) y K_3PO_4 (1,75 g, 8,23 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) con nitrógeno. Se añaden DavePhos (130 mg, 0,329 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (188 mg, 0,206 mmol) y la mezcla se calienta hasta 120 °C. La mezcla se agita a 120 °C durante 48 h y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se filtra a través de Celite® y el filtrado se evapora a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,57$ min, $MH^+ = 252,07$ (condiciones 3).

20 *Ácido 2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenil)acético.* Se agita una mezcla de 2-(4-((2-metoxietil)(metil)amino)fenil)acetato de etilo (215 mg, 0,855 mmol) en EtOH (1 ml) y NaOH 2,5 M ac. (0,5 ml) a t.a. durante 1 h. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se diluye con CH_2Cl_2 . Se añade HCl 1 M ac. para ajustar el pH hasta 3 y las fases se separan en un Separator® (Biotage). La capa org. se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,41$ min, $MH^+ = 242,76$ (condiciones 3).

25 *2-(4-(etil(metil)amino)fenil)acetato de etilo.* Se calienta una mezcla de 4-bromofenilacetato de etilo (500 mg, 2,06 mmol), metiletilamina (0,358 ml, 4,11 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (130 mg, 0,33 mmol) K_3PO_4 (1,75 g, 8,23 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (188 mg, 0,206 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) a 120 °C durante 2 días y se deja enfriar hasta t.a. La mezcla se filtra a través de Celite® y la torta se lava con CH_2Cl_2 . El filtrado se evapora a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el compuesto del título. CL-EM: $t_R = 0,53$ min, $MH^+ = 222,22$ (condiciones 3).

30 *Ácido 2-(4-(etil(metil)amino)fenil)acético.* Se agita una mezcla de 2-(6-(etil(metil)amino)piridin-3-il)acetato de etilo (49 mg, 0,22 mmol) en EtOH (1 ml) y NaOH 2,5 M ac. (0,5 ml) a t.a. durante 1 h. Los disolventes se retiran de manera parcial a presión reducida y el residuo se enfría hasta 0 °C. Se añade CH_2Cl_2 y la mezcla se acidifica hasta pH 3 con HCl 1 M ac. Las fases se separan en un Separator® (Biotage) para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,39$ min, $MH^+ = 194,12$ (condiciones 3).

35 Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t_R ; MH^+ ; condiciones)
119	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,57 min; 423,97; condiciones 3
120	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,68 min; 433,71; condiciones 3
121	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,64 min; 422,94; condiciones 3
122	2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 416,22; condiciones 3
123	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dietilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,58 min; 390,02; condiciones 3
124	2-(6-dietilamino-piridin-3-il)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,68 min; 400,07; condiciones 3
125	N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida	0,65 min; 409,05; condiciones 3
126	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida	0,68 min; 415,00; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
127	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida	0,63 min; 403,96; condiciones 3
128	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida	0,66 min; 397,04; condiciones 3
129	2-[4-(etil-metil-amino)-fenil]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,62 min; 379,02; condiciones 3
130	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(etil-metil-amino)-fenil]-acetamida	0,64 min; 384,92; condiciones 3
131	2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-metoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,72 min; 365,09; condiciones 4

Ejemplo 132: N-[1-(5-ciano-6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida.

Se agita una mezcla del Ejemplo 110 (100 mg, 0,254 mmol), trimetilboroxina (32 mg, 0,25 mmol), K₂CO₃ (53 mg, 0,38 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmol) en dioxano (1 ml) a 110 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se diluye con agua. Las fases se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 132. CL-EM: t_R = 0,80 min, MH⁺ = 374,12 (condiciones 4).

Ejemplo 133: N-[1-(5-ciano-6-ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. Se agita una mezcla del Ejemplo 110 (80 mg, 0,20 mmol), ácido ciclopropilborónico (52 mg, 0,60 mmol), K₂CO₃ (42 mg, 0,30 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0,020 mmol) en dioxano (1 ml) a 110 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se diluye con agua. Las fases se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 133. CL-EM: t_R = 0,89 min, MH⁺ = 400,16 (condiciones 4).

Ejemplo 134: N-[1-(5-ciano-6-isobutil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. Se agita una mezcla del Ejemplo 110 (80 mg, 0,20 mmol), ácido 2-metilpropil borónico (62 mg, 0,60 mmol), K₂CO₃ (42 mg, 0,30 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0,020 mmol) en dioxano (1 ml) a 110 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se diluye con agua. Las fases se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 134. CL-EM: t_R = 0,91 min, MH⁺ = 416,18 (condiciones 4).

(R)-5-bromo-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridina. Preparada según el *procedimiento general 9*, a partir de 2,5-dibromopiridina (350 mg, 1,48 mmol), clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina (199 mg, 1,58 mmol) y DBU (0,472 ml, 3,16 mmol) en DMSO (20 ml). Después de añadir nuevamente las mismas cantidades de clorhidrato de (R)-3-fluoropirrolidina y DBU, la reacción finaliza transcurridos 72 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 13 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,52 min, MH⁺ = 244,96 (condiciones 3).

2-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (R)-terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de (R)-5-bromo-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridina (110 mg, 0,449 mmol), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,00 ml, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,024 mmol) y Q-Phos (32 mg, 0,045 mmol) en THF (3 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,61 min, MH⁺ = 281,16 (condiciones 3).

Ácido (R)-2-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (R)-terc-butilo (54 mg, 0,193 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 3 ml) en CH₂Cl₂ (2 ml). La reacción finaliza transcurridos 2 días. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

5-bromo-2-(3,3-difluoroazetidina-1-il)piridina. Preparada según el *procedimiento general 9*, a partir de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (485 mg, 4,52 mmol) y DBU (1,35 ml, 9,03 mmol) en DMSO (30 ml). Se añaden las mismas cantidades de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina y DBU nuevamente cada día y la reacción finaliza transcurridos 3 días. La purificación del producto crudo por FC

automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 13 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,78$ min, $MH^+ = 250,88$ (condiciones 3).

5 *2-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridina (473 mg, 1,90 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 4,20 ml, 2,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (87 mg, 0,095 mmol) y Q-Phos (135 mg, 0,190 mmol) en THF (3 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,64$ min, $MH^+ = 285,18$ (condiciones 3).

10 *Ácido 2-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (300 mg, 1,06 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 12 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t_R ; MH^+ ; condiciones)
135	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-acetamida	0,62 min; 381,99; condiciones 3
136	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-acetamida	0,58 min; 370,77; condiciones 3
137	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-acetamida	0,61 min; 363,93; condiciones 3
138	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,60 min; 406,00; condiciones 3
139	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,65 min; 416,04; condiciones 3
140	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,61 min; 405,01; condiciones 3
141	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,64 min; 397,90; condiciones 3
142	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,56 min; 409,99; condiciones 3
143	2-[6-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,68 min; 420,01; condiciones 3
144	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,63 min; 409,03; condiciones 3
145	2-[6-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 401,69; condiciones 3
146	2-[6-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,65 min; 414,04; condiciones 3

15 *2-(4-bromofenil)-N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida*. Preparada según el *procedimiento general 3*, a partir de ácido 2-(4-bromofenil)acético (1,20 g, 5,58 mmol), 1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-amina (1,07 g, 5,58 mmol), HATU (3,18 g, 8,37 mmol) y DIPEA (4,78 ml, 27,9 mmol) en DMF (15 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La mezcla se divide entre NaHCO₃ ac. sat. y EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, 50 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0:100 → 90:10) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,81$ min, $MH^+ = 387,98$ (condiciones 4).

25 *Ejemplo 147: N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isobutil-fenil)-acetamida*. Se agita una mezcla de 2-(4-bromofenil)-N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida (60 mg, 0,15 mmol), ácido (2-metilpropil)borónico (47 mg, 0,46 mmol), K₂CO₃ (32 mg, 0,23 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0,016 mmol) en dioxano (1,0 ml) en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se evaporan a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 147. CL-EM: $t_R = 0,92$ min, $MH^+ = 366,09$ (condiciones 4).

Ejemplo 148: N-[1-(5-ciano-6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. Se agita una mezcla del Ejemplo 110 (30 mg, 0,075 mmol), KF (13 mg, 0,23 mmol) y 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano (42 mg, 0,11 mmol) en DMSO (1 ml) a 60 °C durante 2 h. La mezcla se diluye con H₂O y se extrae con EtOAc. Las capas org. comb. se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 148. CL-EM: t_R = 0,82 min, MH⁺ = 378,31 (condiciones 4).

5-bromo-N-(2,2-difluoroetil)-N-metilpiridin-2-amina. Preparada según el *procedimiento general 9*, a partir de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), clorhidrato de (2,2-difluoroetil)(metil)amina (2,78 g, 21,1 mmol) y DBU (6,30 ml, 42,2 mmol) en DMSO (30 ml). La reacción finaliza transcurridos 6 días. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 13 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,38 min (condiciones 3).

2-(6-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)piridin-3-il)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-N-(2,2-difluoroetil)-N-metilpiridin-2-amina (255 mg, 1,02 mmol), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 2,24 ml, 1,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (47 mg, 0,051 mmol) y Q-Phos (72 mg, 0,102 mmol) en THF (3 ml). La reacción finaliza transcurridos 7 días. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,64 min, MH⁺ = 287,06 (condiciones 3).

Ácido 2-(6-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)piridin-3-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-((2,2-difluoroetil)(metil)amino)piridin-3-il)acetato de terc-butilo (40 mg, 0,14 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 3 ml) en CH₂Cl₂ (3 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

(S)-5-bromo-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridina. Preparada según el *procedimiento general 9*, a partir de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (567 mg, 4,52 mmol) y DBU (1,35 ml, 9,03 mmol) en DMSO (30 ml). Se añaden nuevamente las mismas cantidades de clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina y DBU después de 24 h y la reacción finaliza transcurridos 6 días. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 13 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,52 min, MH⁺ = 244,96 (condiciones 3).

2-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (S)-terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de (S)-5-bromo-2-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridina (110 mg, 0,449 mmol), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,00 ml, 0,50 mmol), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,024 mmol) y Q-Phos (32 mg, 0,045 mmol) en THF (3 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,61 min, MH⁺ = 281,16 (condiciones 3).

Ácido (S)-2-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de (R)-terc-butilo (54 mg, 0,193 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 3 ml) en CH₂Cl₂ (2 ml). La reacción finaliza transcurridos 2 días. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
149	2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,42 min; 353,84; condiciones 3
150	2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,41 min; 355,03; condiciones 3
151	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((2,2-difluoro-etil)-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida	0,56 min; 412,07; condiciones 3
152	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,60 min; 406,00; condiciones 3
153	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,65 min; 416,04; condiciones 3
154	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,61 min; 405,01; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
155	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,64 min; 397,90; condiciones 3
156	2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,64 min; 409,99; condiciones 3

5 *4-cloro-6-metilnicotinonitrilo*. Se calienta una suspensión de 4-cloro-6-metilnicotinamida (29,7 g, 195 mmol) en POCl₃ (80,2 ml, 860 mmol) a 110 °C durante 15 min (evolución gaseosa). Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se trata con PCl₅ (57,0 g, 274 mmol) en un lapso de 20 min. La mezcla se calienta nuevamente a 110 °C durante 1 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se evapora a presión reducida. El residuo se diluye con EtOAc y se enfría hasta 0 °C. Se añade Na₂CO₃ ac. al 10 %. La mezcla se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, EtOAc/heptano 2:98 → 30:70) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,55 min, MH⁺ = 194,15 (condiciones 4).

10 *1-óxido de 4-cloro-5-ciano-2-metilpiridina*. A una sol. de 4-cloro-6-metilnicotinonitrilo (10,0 g, 65,5 mmol) y H₂O₂/H₂NCONH₂ (18,5 g, 197 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) a 0 °C se añade anhídrido del ácido trifluoroacético (27,9 ml, 197 mmol) por goteo. La mezcla se agita a t.a. durante 3,5 h. Se añade cuidadosamente KI ac. al 10 % (800 ml). Las fases se separan y la capa ac. se extrae con CH₂Cl₂. Las capas org. combinadas se lavan con Na₂S₂O₃ ac. sat. y salmuera. La capa org. se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,34 min, MH⁺ = 210,22 (condiciones 4).

15 *4-cloro-6-(hidroximetil)nicotinonitrilo*. Se disuelve 1-óxido de 4-cloro-5-ciano-2-metilpiridina (11,3 g, 66,9 mmol) en Ac₂O (132 ml) y se añade H₂SO₄ conc. (3 gotas) a t.a. La mezcla se calienta hasta 110 °C y se agita a esta temperatura durante 1 h. La mezcla se vierte lentamente sobre agua con hielo y se añade NaHCO₃ ac. sat.. La mezcla resultante se agita durante 15 min. Las fases se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. El producto crudo se diluye con MeOH (162 ml). Se añaden agua (82 ml) y K₂CO₃ (30,5 g, 221 mmol). La mezcla se agita a t.a. durante 30 min. Los disolventes se retiran de manera parcial a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Biotage, MeOH / CH₂Cl₂ 1:99 → 3:97, 340 g de gel de sílice, después una segunda vez con EtOAc/heptano 1:99 → 45:55, 100 g de gel de sílice) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,41 min, MH⁺ = 168,95 (condiciones 4).

20 *Metansulfonato de (4-cloro-5-cianopiridin-2-il)metilo*. Se añade cloruro de metansulfonilo (0,527 ml, 6,79 mmol) a una solución de 4-cloro-6-(hidroximetil)nicotinonitrilo (1,10 g, 6,17 mmol) y Et₃N (1,29 ml, 9,26 mmol) en CH₂Cl₂ (32 ml) a 0 °C y la mezcla se agita durante 15 min. Se añade NaHCO₃ ac. sat. y las fases se separan. La capa org. se extrae con CH₂Cl₂ y las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,56 min, MH⁺ = 247,19 (condiciones 4).

25 *4-cloro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo*. Preparado según el *procedimiento general 4*, con NaH (suspensión al 55 % en aceite, 215 mg, aproximadamente 5,37 mmol), metansulfonato de (4-cloro-5-cianopiridin-2-il)metilo (1,52 g, 6,14 mmol), 5-metil-3-nitro-1H-pirazol (609 mg, 5,12 mmol) en DMF (15 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, EtOAc/heptano 5:95 → 20:80, 50 g de gel de sílice) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,63 min (condiciones 4).

30 *6-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-4-cloronicotinonitrilo*. Preparado según el *procedimiento general 5*, con Fe (2,32 g, 42,1 mmol) y 4-cloro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (1,11 g, 4,21 mmol) en EtOH (48 ml) y NH₄Cl ac. sat. (7 ml). La reacción finaliza transcurridos 2 días a 75 °C y proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,38 min, MH⁺ = 234,14 (condiciones 4).

35 *N-(1-((4-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)-5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida*. Preparada según el *procedimiento general 3*, a partir de ácido 2-(4-isopropilfenil)acético (407 mg, 2,29 mmol), 6-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-4-cloronicotinonitrilo (534 mg, 2,29 mmol), HATU (1,30 g, 3,43 mmol) y DIPEA (1,96 ml, 11,4 mmol) en DMF (5 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La purificación por HPLC proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,82 min, MH⁺ = 494,18 (condiciones 4).

40 *Ejemplo 157: N-[1-(4-cloro-5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida*. Se agita una solución de N-(1-((4-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)oxi)-5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida (162 mg, 0,328 mmol) en POCl₃ (0,65 ml) a t.a. durante 10 min. La mezcla se inactiva con NaHCO₃ ac. sat., las fases se separan y la capa org. se extrae con EtOAc. Las capas org. comb. se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del

50

producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 157. CL-EM: $t_R = 0,90$ min, $MH^+ = 394,26$ (condiciones 4).

5 *2-(4-alilfenil)-N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida*. Se agita una mezcla de 2-(4-bromofenil)-N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida (252 mg, 0,65 mmol), éster de pinacol del ácido alilborónico (0,366 ml, 1,95 mmol), K_2CO_3 (135 mg, 0,975 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (75,1 mg, 0,065 mmol) en dioxano (6,5 ml) a 110 °C durante 4 h. La mezcla se agita adicionalmente a t.a. de un día para el otro. La mezcla se filtra y el filtrado se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La capa org. se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, 25 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 30:70 → 100:0) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,91$ min, $MH^+ = 350,26$ (condiciones 3).

10 *Ejemplo 158: 2-(4-ciclopropilmetil-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida*. Se trata una solución de 2-(4-alilfenil)-N-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida (63 mg, 0,18 mmol) y CH_2ClI (0,0472 ml, 0,648 mmol) en CH_2Cl_2 (1,8 ml) a 0 °C con Et_2Zn (1,0 M en hexanos, 0,43 ml, 0,432 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h y se deja calentar hasta t.a. y se agita durante 2 h. La mezcla se enfría nuevamente hasta 0 °C y se añade CH_2ClI (0,0944 ml, 1,296 mmol), seguido de Et_2Zn (1,0 M en hexanos, 0,86 ml, 0,864 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 min. Se añade NH_4Cl ac. sat. y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, 10 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 20:80 → 65:35) y, a continuación, por HPLC proporcionan el Ejemplo 158. CL-EM: $t_R = 0,94$ min, $MH^+ = 364,30$ (condiciones 3).

20 *5-bromo-2-(3-fluoroazetidín-1-il)piridina*. Preparada según el *procedimiento general 9*, a partir de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (504 mg, 4,52 mmol) y DBU (1,35 ml, 9,03 mmol) en DMSO (30 ml). Se añaden nuevamente las mismas cantidades de clorhidrato de 3-fluoroazetidina y DBU después de 24 h y la reacción finaliza transcurridos 4 días. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 13 ml/min) proporciona el producto del título.

25 *2-(6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-2-(3-fluoroazetidín-1-il)piridina (546 mg, 2,36 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 5,20 ml, 2,60 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (108 mg, 0,118 mmol) y Q-Phos (168 mg, 0,236 mmol) en THF (3 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90, 20 g de gel de sílice, caudal 18 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,59$ min, $MH^+ = 267,08$ (condiciones 3).

30 *Ácido 2-(6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(3-fluoroazetidín-1-il)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (370 mg, 1,39 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 12 ml) en CH_2Cl_2 (12 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

35 *5-bromo-N-ciclopropil-N-metilpiridin-2-amina*. Preparada según el *procedimiento general 9*, a partir de 2,5-dibromopiridina (1,00 g, 4,22 mmol), clorhidrato de N-ciclopropil metilamina (486 mg, 4,52 mmol) y DBU (1,35 ml, 9,03 mmol) en DMSO (30 ml). Se añaden nuevamente las mismas cantidades de clorhidrato de N-ciclopropil metilamina y DBU después de 24 h y la reacción finaliza transcurridos 7 días. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85, 20 g de gel de sílice, caudal 13 ml/min) proporciona el producto del título.

40 *2-(6-(ciclopropil(metil)amino)piridin-3-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-N-ciclopropil-N-metilpiridin-2-amina (148 mg, 0,652 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 1,24 ml, 0,62 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30 mg, 0,033 mmol) y Q-Phos (46 mg, 0,065 mmol) en THF (3 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título.

45 *Ácido 2-(6-(ciclopropil(metil)amino)piridin-3-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(ciclopropil(metil)amino)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (459 mg, 1,55 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 15 ml) en CH_2Cl_2 (15 ml). La reacción finaliza transcurridas 20 h. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

50

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
159	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,53 min; 392,30; condiciones 3
160	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,59 min; 401,73; condiciones 3
161	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,59 min; 391,18; condiciones 3
162	2-[6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,62 min; 383,79; condiciones 3
163	2-[6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,62 min; 396,01; condiciones 3
164	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-acetamida	0,56 min; 387,75; condiciones 3
165	2-[6-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 397,99; condiciones 3
166	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-acetamida	0,62 min; 386,84; condiciones 3
167	2-[6-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,64 min; 380,02; condiciones 3
168	2-[6-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,64 min; 392,02; condiciones 3

5 *Ejemplo 169: N-[1-(5-ciano-4-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida.* Se desgasifica una mezcla del Ejemplo 157 (30 mg, 0,0762 mmol), trimetilboroxina (9,56 mg, 0,0762 mmol), K₂CO₃ (15,8 mg, 0,114 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (8,8 mg, 0,00762 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a., se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 169. CL-EM: t_R = 0,79 min, MH⁺ = 374,31 (condiciones 4).

10 *Ejemplo 170. N-[1-(5-ciano-4-ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida.* Se desgasifica una mezcla del Ejemplo 157 (30 mg, 0,0762 mmol), ácido ciclopropilborónico (19,6 mg, 0,228 mmol), K₂CO₃ (15,8 mg, 0,114 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (8,8 mg, 0,00762 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a., se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 170. CL-EM: t_R = 0,83 min, MH⁺ = 400,32 (condiciones 4).

15 *5-bromo-2-(pirrolidin-1-il)piridina.* Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,00 g, 8,44 mmol), pirrolidina (0,698 ml, 8,44 mmol) y DBU (1,35 ml, 9,03 mmol) en DMSO (30 ml) a 80 °C durante 4 días. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 20 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,48 min, MH⁺ = 229,01 (condiciones 3).

20 *2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de terc-butilo.* Según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-2-(pirrolidin-1-il)piridina (1,63 g, 7,18 mmol), cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en éter dietílico, 15,8 ml, 7,90 mmol), Pd₂(dba)₃ (329 mg, 0,359 mmol) y Q-PHOS (510 mg, 0,718 mmol) en THF (3 ml). Después de 3 h a 90 °C, la reacción finaliza. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,63 min, MH⁺ = 263,14 (condiciones 3).

25 *Ácido 2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)acético.* Según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (410 mg, 1,56 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 15 ml) en CH₂Cl₂ (15 ml). Después de 21 h a t.a., la reacción finaliza. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,42 min, MH⁺ = 207,22 (condiciones 3).

30 *5-bromo-N-(2-metoxietil)-N-metilpiridin-2-amina.* Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,00 g, 8,44 mmol), N-(2-metoxietil)metilamina (0,97 ml, 9,03 mmol) y DBU (1,35 ml, 9,03 mmol) en DMSO (30 ml) a 80 °C durante 5 días. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 20 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,50 min, MH⁺ = 244,95 (condiciones 3).

2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo. Según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-N-(2-metoxietil)-N-metilpiridin-2-amina (1,47 g, 6,00 mmol), cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en éter dietílico, 13,2 ml, 6,60 mmol), Pd₂(dba)₃ (275 mg, 0,300 mmol) y Q-PHOS (426 mg, 0,600 mmol) en THF (3 ml). La reacción finaliza transcurridos 4 días a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,60 min, MH⁺ = 281,14 (condiciones 3).

Ácido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)acético. Según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (197 mg, 0,703 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 7 ml) en CH₂Cl₂ (7 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,39 min, MH⁺ = 225,13 (condiciones 3).

5-bromo-N-(ciclopropilmetil)-N-metilpiridin-2-amina. Se agita una mezcla de 2,5-dibromopiridina (2,00 g, 8,44 mmol), clorhidrato de (ciclopropilmetil)metilamina (1,10, 9,03 mmol) y DBU (2,70 ml, 18,1 mmol) en DMSO (30 ml) a 80 °C durante 2 días. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 20 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 2:98 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 15:85) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,59 min, MH⁺ = 240,96 (condiciones 3).

2-(6-((ciclopropilmetil)(metil)amino)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo. Se calienta una mezcla de 5-bromo-N-(ciclopropilmetil)-N-metilpiridin-2-amina (1,50 g, 6,20 mmol), Pd₂(dba)₃ (284 mg, 0,31 mmol) y Q-PHOS (440 mg, 0,620 mmol) en THF (3 ml) hasta 90 °C y se añade cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en éter dietílico, 13,6 ml, 6,80 mmol). La mezcla se agita a 90 °C durante 5 días. Se añaden más Pd₂(dba)₃ (284 mg, 0,31 mmol), Q-PHOS (440 mg, 0,620 mmol) y cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en éter dietílico, 13,6 ml, 6,80 mmol) y la mezcla se agita durante 6 días a 80 °C. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min, EtOAc/heptano 2:98 → 5:95 → 10:90 → 15:85 → 20:80 → 25:75) proporciona el producto del título.

Ácido 2-(6-((ciclopropilmetil)(metil)amino)piridin-3-il)acético. Según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-((ciclopropilmetil)(metil)amino)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (115 mg, 0,416 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 6 ml) en CH₂Cl₂ (6 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

Los siguientes ejemplos se prepararon según el *procedimiento general 3*, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
171	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(etil-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida	0,55 min; 375,97; condiciones 3
172	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(etil-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida	0,65 min; 386,01; condiciones 3
173	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(etil-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida	0,61 min; 375,04; condiciones 3
174	2-[6-(etil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,63 min; 380,02; condiciones 3
175	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,66 min; 398,00; condiciones 3
176	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,62 min; 387,00; condiciones 3
177	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,65 min; 380,02; condiciones 3
178	N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,64 min; 392,01; condiciones 3
179	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il}-acetamida	0,54 min; 405,99; condiciones 3
180	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il}-acetamida	0,65 min; 415,98; condiciones 3
181	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-{6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il}-acetamida	0,61 min; 404,98; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
182	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il]-acetamida	0,64 min; 398,01; condiciones 3
183	N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il]-acetamida	0,63 min; 410,00; condiciones 3
184	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida	0,60 min; 402,02; condiciones 3
185	2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,70 min; 412,00; condiciones 3
186	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida	0,66 min; 401,01; condiciones 3
187	2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,68 min; 394,01; condiciones 3
188	2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,68 min; 406,00; condiciones 3
189	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dietilamino-piridin-3-il)-acetamida	0,64 min; 388,94; condiciones 3
190	2-(6-dietilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 382,00; condiciones 3
191	2-(6-dietilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,66 min; 394,00; condiciones 3

N-(1-(4-bromobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida. Según el procedimiento general 3, a partir de 1-(4-bromobencil)-1H-pirazol-3-amina y ácido 2-(4-isopropilfenil)acético. CL-EM: t_R = 0,92 min, MH⁺ = 412,21 (condiciones 4).

- 5 *Ejemplo 192: N*-[1-(4-ciclopropil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. Se desgasifica una mezcla de *N*-(1-(4-bromobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-isopropilfenil)acetamida (109 mg, 0,25 mmol), ácido ciclopropilborónico (64,4 mg, 0,75 mmol), K₂CO₃ (51,8 mg, 0,375 mmol) y Pd(Ph₃)₄ (28,9 mg, 0,025 mmol) en dioxano (1 ml) y se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. La mezcla se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 192. CL-EM: t_R = 0,94 min, MH⁺ = 374,35 (condiciones 4).

- 15 *2*-(6-cloropiridin-3-il)acetato de *terc*-butilo. Se añade BF₃·OEt₂ (0,2 ml) a una mezcla de ácido 2-cloropiridin-5-acético (1,72 g, 10 mmol) y 2,2,2-tricloroacetimidato de *terc*-butilo (3,58 ml, 20 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla se agita de un día para el otro. La mezcla se inactiva con NaHCO₃ ac. sat. y se extrae con EtOAc. Las capas org. comb. se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC (EtOAc/heptano 5:95 → 40:60) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,85 min, MH⁺ = 228,29 (condiciones 3).

- 20 *2*-(6-ciclopropilpiridin-3-il)acetato de *terc*-butilo. Se desgasifica una mezcla de 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (250 mg, 1,1 mmol), ácido ciclopropilborónico (283 mg, 3,29 mmol), K₂CO₃ (228 mg, 1,65 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (127 mg, 0,11 mmol) en dioxano (11 ml). La mezcla se agita en un vial cerrado a 110 °C de un día para el otro. La mezcla se extrae entre EtOAc y salmuera y la capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, 50 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 2:98 → 90:10) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,50 min, MH⁺ = 234,37 (condiciones 4).

- 25 *Ácido 2*-(6-ciclopropilpiridin-3-il)acético. Se agita una mezcla de 2-(6-ciclopropilpiridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (148 mg, 0,634 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 10 ml) a t.a. durante 7 h. Los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,22 min, MH⁺ = 178,44 (condiciones 4).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

30

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
193	N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-acetamida	0,59 min; 385,00; condiciones 4
194	N-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-acetamida	0,59 min; 385,17; condiciones 4

5 *1-(4-bromobencil)-3-nitro-1H-pirazol*. Según el *procedimiento general 4*, a partir de K₂CO₃ (3,46 g, 25,0 mmol), bromuro de 4-bromobencilo (2,50 g, 10,0 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (1,13 g, 10,0 mmol) y Bu₄NBr (658 mg, 2,00 mmol) en acetona (50 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, 100 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 20:80 → 80:20) proporciona el producto deseado. CL-EM: t_R = 0,86 min, (condiciones 3).

10 *4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)fenol*. Se agita una mezcla desgasificada de 1-(4-bromobencil)-3-nitro-1H-pirazol (564 mg, 2 mmol), Pd₂(dba)₃ (91,6 mg, 0,1 mmol), tetrametil di-tBuXPhos (96,2 mg, 0,2 mmol) y KOH (673 mg, 12 mmol) en dioxano (2 ml) y H₂O (4 ml) a 100 °C durante 1 h. La mezcla se inactiva con HCl 1 M ac. y se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación por FC automática (Biotage, 50 g de gel de sílice, MeOH /CH₂Cl₂ 2:998 → 15:985), seguida de HPLC, proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,69 min, (condiciones 3).

15 *3-nitro-1-(4-(viniloxi)bencil)-1H-pirazol*. Se agita una mezcla de 4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)fenol (304 mg, 1,39 mmol), acetato de vinilo (0,256 ml, 2,77 mmol), dímero de cloro(1,5-ciclooctadien)iridio(I) (18,5 mg, 0,0277 mmol) y Na₂CO₃ (88,2 mg, 0,832 mmol) en tolueno (2 ml) a 105 °C durante 4 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se diluye con H₂O. La mezcla se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, 25 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 2:8 → 8:2) proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,86 min, (condiciones 3).

20 *1-(4-(viniloxi)bencil)-1H-pirazol-3-amina*. Preparada según el *procedimiento general 5*, a partir de Zn (polvo, 140 mg, 2,14 mmol), 3-nitro-1-(4-(viniloxi)bencil)-1H-pirazol (105 mg, 0,428 mmol) en acetona (4 ml) y NH₄Cl ac. sat. (1 ml). Se obtiene el producto del título. CL-EM: t_R = 0,60 min, MH⁺ = 316,31 (condiciones 3).

25 *2-(4-isopropilfenil)-N-(1-(4-(viniloxi)bencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida*. Preparada según el *procedimiento general 3*, a partir de ácido 2-(4-isopropilfenil)acético (79 mg, 0,44 mmol), 1-(4-(viniloxi)bencil)-1H-pirazol-3-amina (95 mg, 0,44 mmol), HATU (252 mg, 0,662 mmol) y DIPEA (0,227 ml, 1,32 mmol) en DMF (4 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h. La purificación por HPLC proporciona el compuesto del título. CL-EM: t_R = 0,96 min, MH⁺ = 376,33 (condiciones 4).

30 *Ejemplo 195: N-[1-(4-ciclopropoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida*. Se trata una sol. de 2-(4-isopropilfenil)-N-(1-(4-(viniloxi)bencil)-1H-pirazol-3-il)acetamida (65 mg, 0,173 mmol) en CH₂Cl₂ (1,7 ml) a 0 °C con CH₂ClI (0,0454 ml, 0,623 mmol) y Et₂Zn (1,0 M en hexanos, 0,415 ml, 0,415 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 h. Después, se añade más CH₂ClI (0,0908 ml, 1,246 mmol) y Et₂Zn (1,0 M en hexanos, 0,830 ml, 0,830 mmol, 4,8 eq.). La mezcla se deja calentar hasta t.a. y se agita durante 30 min. Se añade NH₄Cl ac. sat. y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación por HPLC proporciona el Ejemplo 195. CL-EM: t_R = 0,97 min, MH⁺ = 390,33 (condiciones 4).

35 *(rac.)-1-bromo-4-(1-metoxietil)benceno*. Se añade NaH (55 % en aceite, 197 mg, aproximadamente 4,51 mmol) a una sol. de (rac.)-1-(4-bromofenil)etanol (605 mg, 3,01 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agita durante 30 min a 0 °C y se añade MeI (0,94 ml, 15 mmol). Se deja calentar la mezcla hasta t.a. y se agita durante 4 h. Se añade un poco de agua y los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se diluye con CH₂Cl₂ y se seca sobre MgSO₄. La mezcla se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92, 20 g de gel de sílice, caudal 18 ml/min) proporciona el producto del título.

45 *(rac.)-2-(4-(1-metoxietil)fenil)acetato de terc-butilo*. Según el *procedimiento general 6*, a partir de (rac.)-1-bromo-4-(1-metoxietil)benceno (470 mg, 2,19 mmol), cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5 M en Et₂O, 5,0 ml, 2,5 mmol), Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0,109 mmol) y Q-Phos (158 mg, 0,219 mmol) en THF (5 ml). La reacción finaliza transcurridos 30 min a 90 °C. La purificación del residuo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 2:98 → 4:96 → 10:90, 20 g de gel de sílice, caudal 18 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,93 min, (condiciones 3).

50 *(rac.)-ácido 2-(4-(1-metoxietil)fenil)acético*. Según el *procedimiento general 7*, a partir de (rac.)-2-(4-(1-metoxietil)fenil)acetato de terc-butilo (240 mg, 0,959 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 5 ml) en CH₂Cl₂ (10 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. Los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título, que se usa sin purificación adicional. CL-EM: t_R = 0,65 min (condiciones 3).

5 2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)acetato de metilo. Se añade NaH (55 % en aceite, 12 mg, 0,27 mmol) a una sol. de (3,4-dihidro-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-il)acetato de metilo (50 mg, 0,22 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agita durante 15 min y se añade MeI (0,030 ml, 0,34 mmol). La mezcla se agita durante 30 min a 0 °C y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,71$ min, $MH^+ = 277,12$ (condiciones 3).

10 *Ácido 2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)acético.* Se agita una mezcla de 2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)acetato de metilo (7,0 mg, 0,030 mmol) en NaOH 2,5 M ac. (0,5 ml) y MeOH (1,5 ml) a t.a. durante 30 min. Los disolventes se retiran de manera parcial a presión reducida y el pH se ajusta hasta 3 con HCl 1 M ac. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂. Las capas org. combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,59$ min, $MH^+ = 263,00$ (condiciones 3).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t_R ; MH^+ ; condiciones)
196 ¹	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutoxi-fenil)-acetamida	0,84 min; 387,73; condiciones 3
197 ¹	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutoxi-fenil)-acetamida	0,89 min; 386,71; condiciones 3
198 ¹	2-(4-ciclobutoxi-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,92 min; 380,01; condiciones 3
199 ¹	2-(4-ciclobutoxi-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,91 min; 392,04; condiciones 3
200 ¹	2-(4-ciclobutoxi-fenil)-N-[1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,84 min; 380,87; condiciones 3
201	rac-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida	0,85 min; 368,02; condiciones 3
202	rac-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida	0,87 min; 385,87; condiciones 3
203	rac-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida	0,76 min; 376,03; condiciones 3
204	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida	0,78 min; 392,99; condiciones 3
205	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-quinoxalin-6-il-acetamida	0,80 min; 379,95; condiciones 3
206	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-quinolin-7-il-acetamida	0,64 min; 378,95; condiciones 3
207	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1H-indol-6-il)-acetamida	0,84 min; 367,25; condiciones 3
208	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-acetamida	0,76 min; 398,97; condiciones 3
209	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-acetamida	0,81 min; 412,99; condiciones 3

¹ Para preparar el ácido carboxílico, véase: Page, D.; Balaux, E.; Boisvert, L.; Liu, Z.; Milburn, C.; Tremblay, M.; Wei, Zhongyong; W., Simon; L., Xuehong; Cheng, Y; y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 3695.

15 1-óxido de 5-fluoro-2-((3-(2-(4-isopropilfenil)acetamido)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina. A una solución del Ejemplo 106 (350 mg, 0,993 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) se añade ácido 3-cloroperbenzoico (343 mg, 1,99 mmol). La mezcla se agita de un día para el otro a t.a. La mezcla se diluye con EtOAc y la capa org. se lava con Na₂S₂O₃ ac. sat., NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Biotage, 50 g de gel de sílice, MeOH / CH₂Cl₂ 0:1000 → 15:985) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,70$ min, $MH^+ = 369,21$ (condiciones 4).

25 *Ejemplo 210: N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida.* A una sol. de 1-óxido de 5-fluoro-2-((3-(2-(4-isopropilfenil)acetamido)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (175 mg, 0,475 mmol) en CH₃CN (10 ml) se añade Me₃SiCN (0,119 ml, 0,95 mmol) a t.a. La mezcla se agita durante 5 min y se añade cloruro de dietilcarbamilo (0,0903 ml, 0,713 mmol) por goteo. La mezcla se agita a 85 °C de un día para el otro. La mezcla se divide entre NaHCO₃ ac. sat. y EtOAc. Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄,

se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el Ejemplo 210. CL-EM: $t_R = 0,82$ min, $MH^+ = 378,31$ (condiciones 4).

Ejemplo 211: N-[1-(6-cloro-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. Se añade 1-óxido de 5-fluoro-2-((3-(2-(4-isopropilfenil)acetamido)-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (37,7 mg, 0,102 mmol) a $POCl_3$ (1 ml) a 0 °C y la mezcla se agita durante 10 min a 0 °C y, después, durante 2,5 h a t.a. La mezcla se calienta hasta 60 °C y se agita a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se vierte lentamente por goteo en $NaHCO_3$ ac. sat. a 0 °C. La mezcla se extrae con EtOAc y las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación por HPLC proporciona el Ejemplo 211. CL-EM: $t_R = 0,86$ min, $MH^+ = 387,26$ (condiciones 4).

5-bromo-1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridina. Se añade NaH (suspensión al 55 % en aceite, 95 mg, aproximadamente 213 mmol) a una sol. de 5-bromo-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (350 mg, 1,78 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agita durante 15 min y se añade Mel (0,17 ml, 2,7 mmol). La mezcla se agita durante 30 min a 0 °C y se añade un poco de agua. Los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92, 20 g de gel de sílice, caudal 18 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,81$ min, $MH^+ = 211,02$ (condiciones 3).

2-(1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridina (100 mg, 0,474 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 1,90 ml, 0,95 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (22 mg, 0,024 mmol) y Q-Phos (34 mg, 0,048 mmol) en THF (1 ml). La reacción finaliza transcurridos 90 min. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92, 20 g de gel de sílice, caudal 16 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,78$ min, $MH^+ = 247,15$ (condiciones 3).

Ácido 2-(1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1-metil-1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il)acetato de *terc*-butilo (235 mg, 0,954 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 10 ml) en CH_2Cl_2 (10 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 6-bromo-3-metilbenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (230 mg, 1,01 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 4,00 ml, 2,00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,051 mmol) y Q-Phos (73 mg, 0,10 mmol) en dioxano (5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,85$ min, $MH^+ = 305,12$ (condiciones 3).

Ácido 2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)acetato de *terc*-butilo (198 mg, 0,752 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 4 ml) en CH_2Cl_2 (4 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,57$ min (condiciones 3).

2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 6-bromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (216 mg, 1,01 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 4,00 ml, 2,00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,051 mmol) y Q-Phos (73 mg, 0,10 mmol) en dioxano (5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,78$ min, $MH^+ = 291,18$ (condiciones 3).

Ácido 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)acetato de *terc*-butilo (100 mg, 0,401 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 3 ml) en CH_2Cl_2 (3 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,50$ min (condiciones 3).

2-(1H-indol-5-il)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromoindol (300 mg, 1,53 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 6,00 ml, 3,00 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (70 mg, 0,077 mmol) y Q-Phos (110 mg, 0,15 mmol) en dioxano (5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,89$ min, $MH^+ = 232,19$ (condiciones 3).

Ácido 2-(1H-indol-5-il)acético. Se calienta una mezcla de 2-(1H-indol-5-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,22 mmol) y NaOH (11 mg, 0,26 mmol) en MeOH (4 ml) hasta 55 °C y se agita a esta temperatura durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se diluye con CH_2Cl_2 y se añade HCl 1 M ac. hasta pH 2-3. Las fases se separan y la capa org. se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra. Los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,89$ min (condiciones 3).

2-(1-metil-1H-indol-5-il)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-1-

- metilindol (321 mg, 1,53 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 6,00 ml, 3,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,077 mmol) y Q-Phos (110 mg, 0,15 mmol) en dioxano (5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,94 min, MH⁺ = 246,28 (condiciones 3).
- 5 *Ácido 2-(1-metil-1H-indol-5-il)acético*. Se calienta una mezcla de 2-(1H-indol-5-il)acetato de *terc*-butilo (53 mg, 0,22 mmol) y NaOH (11 mg, 0,26 mmol) en MeOH (4 ml) hasta 55 °C y se agita a esta temperatura durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se diluye con CH₂Cl₂ y se añade HCl 1 M ac. hasta pH 2-3. Las fases se separan y la capa org. se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,69 min (condiciones 3).
- 10 *2-(1-metil-1H-indol-6-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 6-bromo-1-metilindol (321 mg, 1,53 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 6,00 ml, 3,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,077 mmol) y Q-Phos (110 mg, 0,15 mmol) en dioxano (5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,95 min, MH⁺ = 246,25 (condiciones 3).
- 15 *Ácido 2-(1-metil-1H-indol-6-il)acético*. Se calienta una mezcla de 2-(1H-indol-6-il)acetato de *terc*-butilo (53 mg, 0,22 mmol) y NaOH (11 mg, 0,26 mmol) en MeOH (4 ml) hasta 55 °C y se agita a esta temperatura durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se diluye con CH₂Cl₂ y se añade HCl 1 M ac. hasta pH 2-3. Las fases se separan y la capa org. se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,69 min (condiciones 3).
- 20 *2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 6-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (490 mg, 2,32 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 5,10 ml, 2,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (106 mg, 0,116 mmol) y Q-Phos (167 mg, 0,232 mmol) en dioxano (4 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,59 min, MH⁺ = 247,11 (condiciones 3).
- 25 *Ácido 2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,203 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en CH₂Cl₂ (4 ml). La reacción finaliza transcurridos 90 min. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,36 min (condiciones 3).
- 30 *2-(1-metil-1H-indazol-5-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-1-metil-1H-indazol (490 mg, 2,32 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 5,10 ml, 2,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (106 mg, 0,116 mmol) y Q-Phos (167 mg, 0,232 mmol) en dioxano (4 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,88 min, MH⁺ = 247,14 (condiciones 3).
- 35 *Ácido 2-(1-metil-1H-indazol-5-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1-metil-1H-indazol-5-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,20 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en CH₂Cl₂ (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 4,5 h. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,60 min (condiciones 3).
- 40 *2-(1-metil-1H-indazol-6-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 6-bromo-1-metil-1H-indazol (490 mg, 2,32 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 5,10 ml, 2,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (106 mg, 0,116 mmol) y Q-Phos (167 mg, 0,232 mmol) en dioxano (4 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 8:92 → 15:85, 10 g de gel de sílice, caudal 10 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,88 min, MH⁺ = 247,14 (condiciones 3).
- 45 *Ácido 2-(1-metil-1H-indazol-6-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1-metil-1H-indazol-6-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,20 mmol) y HCl (4 M en dioxano, 2 ml) en CH₂Cl₂ (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 6,5 h. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,60 min (condiciones 3).
- 50 *2-(4-(3-fluoroxetan-3-il)fenil)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 3-(4-bromofenil)-3-fluoroxetano (documento WO2008156726, 150 mg, 0,649 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,43 ml, 0,714 mmol), Pd₂(dba)₃ (29,7 mg, 0,033 mmol) y Q-Phos (46 mg, 0,065 mmol) en THF (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a 85 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 10:90 → 30:70 → 50:50 → 75:25) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R =
- 55

0,90 min (condiciones 3).

Ácido 2-(4-(3-fluoroxetan-3-il)fenil)acético. Se agita una mezcla de 2-(4-(3-fluoroxetan-3-il)fenil)acetato de *terc*-butilo (10 mg, 0,038 mmol) en HCOOH (1 ml) a t.a. durante 1 h. Los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ y la mezcla se lava con HCl 0,01 M ac. Después de dividir las capas en un Separator® (Biotage), la capa org. se concentra a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,63 min (condiciones 3).

2-(4-(3-hidroxiometan-3-il)fenil)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol (documento WO2008156726, 200 mg, 0,873 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 3,66 ml, 1,83 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0,044 mmol) y Q-Phos (62 mg, 0,087 mmol) en THF (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a 85 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 10:90 → 30:70 → 50:50 → 75:25) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,76 min (condiciones 3).

Ácido 2-(4-(3-hidroxiometan-3-il)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(3-hidroxiometan-3-il)fenil)acetato de *terc*-butilo (20 mg, 0,076 mmol) en HCOOH (1 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,48 min (condiciones 3).

2-(4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 3-(4-bromofenil)-3-metiloxetano (105 mg, 0,462 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,02 ml, 0,509 mmol), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,023 mmol) y Q-Phos (33 mg, 0,046 mmol) en THF (2,5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1,5 h a 85 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 10:90 → 30:70 → 50:50 → 75:25) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,91 min (condiciones 3).

Ácido 2-(4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(3-metiloxetan-3-il)fenil)acetato de *terc*-butilo (25 mg, 0,095 mmol) en HCOOH (1 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,64 min (condiciones 3).

2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-il)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-3,3-dimetilindolin-2-ona (367 mg, 1,53 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 6,0 ml, 3,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (70 mg, 0,077 mmol) y Q-Phos (110 mg, 0,153 mmol) en dioxano (5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1,5 h a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 25:75 → 50:50) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,83 min, MH⁺ = 276,28 (condiciones 3).

Ácido 2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-5-il)acetato de *terc*-butilo (56 mg, 0,20 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 2 ml) y CH₂Cl₂ (4 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título.

2-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-5-il)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-1,3,3-trimetilindolin-2-ona (170 mg, 0,669 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 2,6 ml, 1,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0,033 mmol) y Q-Phos (48 mg, 0,077 mmol) en dioxano (4 ml). La reacción finaliza transcurridos 20 min a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 25:75 → 50:50) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,89 min, MH⁺ = 290,01 (condiciones 3).

Ácido 2-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-5-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1,3,3-trimetil-2-oxoindolin-5-il)acetato de *terc*-butilo (90 mg, 0,31 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 2 ml) y CH₂Cl₂ (4 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,63 min, MH⁺ = 275,23 (condiciones 3).

2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (490 mg, 2,32 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 5,1 ml, 2,55 mmol), Pd₂(dba)₃ (106 mg, 0,116 mmol) y Q-Phos (167 mg, 0,232 mmol) en dioxano (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 25:75 → 50:50) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,60 min, MH⁺ = 246,99 (condiciones 3).

Ácido 2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)acetato de *terc*-butilo (44 mg, 0,17 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 2 ml) y CH₂Cl₂ (4 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,37 min, MH⁺ = 191,16 (condiciones 3).

3-(4-bromofenil)-3-metoxioxetano. Se disuelve 3-(4-bromofenil)oxetan-3-ol (documento WO2008156726, 150 mg,

0,65 mmol) en DMF (2,00 ml). La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade NaH (29 mg, 0,72 mmol). La mezcla se agita durante 1 h a 0 °C y se añade MeI (0,05 ml, 0,79 mmol). La mezcla se agita a t.a. un lapso de 3 días. Se añade agua. La mezcla se extrae con éter. Los extractos org. combinados se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida sometidos a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, columna 24 g, caudal 35 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 10:90 → 30:70) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,80 min, MH⁺ = 205,30 (condiciones 3).

5
10
2-(4-(3-metoxioxetan-3-il)fenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 3-(4-bromofenil)-3-metoxioxetano (100 mg, 0,41 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 0,9 ml, 0,45 mmol), Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,021 mmol) y Q-Phos (29 mg, 0,041 mmol) en dioxano (3 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a 90 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 5:95 → 10:90 → 25:75 → 50:50) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,87 min, (condiciones 3).

15
Ácido 2-(4-(3-metoxioxetan-3-il)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(3-metoxioxetan-3-il)fenil)acetato de *terc*-butilo (40 mg, 0,14 mmol) en HCOOH (1 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,59 min (condiciones 3).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
212	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-acetamida	0,75 min; 382,26; condiciones 3
213	N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-acetamida	0,73 min; 364,22; condiciones 3
214	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-acetamida	0,70 min; 371,25; condiciones 3
215	N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-acetamida	0,73 min; 376,29; condiciones 3
216	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-acetamida	0,51 min; 376,33; condiciones 4
217	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-acetamida	0,80 min; 399,25; condiciones 3
218	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-acetamida	0,75 min; 385,18; condiciones 3
219	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1H-indol-5-il)-acetamida	0,83 min; 367,23; condiciones 3
220	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,88 min; 381,29; condiciones 3
221	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,88 min; 381,27; condiciones 3
222	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-3H-benzoimidazol-5-il)-acetamida	0,62 min; 382,29; condiciones 3
223	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,83 min; 382,30; condiciones 3
224	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	0,83 min; 382,28; condiciones 3
225	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,85 min; 402,82; condiciones 3
226	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,73 min; 400,11; condiciones 3
227	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,85 min; 398,02; condiciones 3
228	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida	0,78 min; 411,29; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
229	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida	0,83 min; 425,27; condiciones 3
230	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-benzoimidazol-5-il)-acetamida	0,62 min; 382,29; condiciones 3
231	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,82 min; 414,28; condiciones 3

Ejemplos 232 y 233: N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida y N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida

5 La separación de los enantiómeros, a partir del Ejemplo 202 por HPLC quiral, proporciona los Ejemplos 232 y 233. La configuración absoluta de cada enantiómero se asignó de forma arbitraria.

10 *Acetato de 4-cianofenilo.* Se añaden piridina (1,1 ml, 13,6 mmol) y Ac₂O (0,51 ml, 5,44 mmol) a una sol. de 4-(2-hidroxietil)benzocianuro (200 mg, 1,36 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). La mezcla se agita a t.a. de un día para el otro. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se divide entre Et₂O y HCl 1 M ac. La capa org. se lava con HCl 1 M ac., Na₂CO₃ al 10 % ac. y salmuera. La capa org. se seca sobre MgSO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,77 min (condiciones 3).

15 *Acetato de 4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilo.* Se añade H₂NOH·HCl (97,2 mg, 1,4 mmol) a una sol. de acetato de 4-cianofenilo (241 mg, 1,27 mmol) en MeOH (4,2 ml). La sol. se agita a 45 °C durante 45 h y se deja enfriar hasta t.a. Los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, 24 g de gel de sílice, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 → 5:95) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,45 min, MH⁺ = 223,08 (condiciones 3).

20 *Acetato de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo.* Se agita una mezcla de acetato de 4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilo (50 mg, 0,225 mmol) en Ac₂O (0,225 ml) a 100 °C durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se seca en un horno Kugelrohr. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, 4 g de gel de sílice, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 → 0,5:99,5) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,81 min, MH⁺ = 247,22 (condiciones 3).

25 *2-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etan-1-ol.* Se agita una mezcla de acetato de 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo (38,5 mg, 0,156 mmol), K₂CO₃ (216 mg, 1,56 mmol), en MeOH (1,35 ml) y agua (0,15 ml) a t.a. de un día para el otro. La mezcla se absorbe en EtOAc y se lava dos veces con agua. La capa org. se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. CL-EM: t_R = 0,65 min (condiciones 3).

30 *Ácido 2-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético.* Se añade CrO₃ 2 M en H₂SO₄ (0,288 ml, 0,575 mmol) a t.a. a una sol. de 2-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etan-1-ol (23,5 mg, 0,115 mmol) en acetona (1,5 ml). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 6 min y se añade agua. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (5 veces). Las capas org. combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. CL-EM: t_R = 0,65 min, MH⁺ = 260,23 (condiciones 3).

35 *Acetato de 4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo.* Se agita una mezcla de acetato de 4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenilo (50 mg, 0,225 mmol) en HC(OEt)₃ (0,225 ml) a 100 °C durante 5 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se seca en un horno Kugelrohr para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,80 min (condiciones 3).

40 *2-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etan-1-ol.* Se agita una mezcla de acetato de 4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo (52,2 mg, 0,225 mmol), K₂CO₃ (311 mg, 2,25 mmol), en MeOH (1,94 ml) y agua (0,22 ml) a t.a. de un día para el otro. La mezcla se absorbe en EtOAc y se lava dos veces con agua. La capa org. se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. CL-EM: t_R = 0,59 min (condiciones 3).

45 *Ácido 2-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acético.* Se añade CrO₃ 2 M en H₂SO₄ (0,585 ml, 1,17 mmol) a t.a. a una sol. de 2-(4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)etan-1-ol (44,5 mg, 0,224 mmol) en acetona (3 ml). La mezcla resultante se agita a t.a. durante 20 min y se añade agua. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (5x). Las capas org. combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. CL-EM: t_R = 0,62 min (condiciones 3).

50 *2-(4-(3,3-difluorociclobutil)fenil)acetato de terc-butilo.* Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutil)benzeno (documento US 20100197591, 22 mg, 0,089 mmol), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 0,2 ml, 0,1 mmol), Pd₂(dba)₃ (4,1 mg, 0,045 mmol) y Q-Phos (6,3 mg, 0,089 mmol) en dioxano (1 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a 60 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 80:20) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,00 min (condiciones 3).

- Ácido 2-(4-(3,3-difluorociclobutil)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general* 7, a partir de 2-(4-(3,3-difluorociclobutil)fenil)acetato de *terc*-butilo (12 mg, 0,050 mmol) en HCOOH (0,55 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,78$ min (condiciones 3).
- 5 2-(4-(oxetan-3-iloxi)fenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general* 6, a partir de 3-(4-bromofenoxi)oxetano (documento WO 2012120397, 68 mg, 0,30 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 0,70 ml, 0,35 mmol), Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0,015 mmol) y X-Phos (7,1 mg, 0,015 mmol) en THF (1,85 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 50 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 2:98) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,88$ min, (condiciones 3).
- 10 Ácido 2-(4-(oxetan-3-iloxi)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general* 7, a partir de 2-(4-(oxetan-3-iloxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (40 mg, 0,15 mmol) en HCOOH (1,5 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,60$ min (condiciones 3).
- 15 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutoxi)benceno. Se disuelve PPh₃ (267 mg, 1,02 mmol) en tolueno seco (2 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se añade azodicarboxilato dietílico (0,165 ml, 1,02 mmol) por goteo y la sol. de color amarillo claro se agita a 0 °C durante 10 min. Se añade una sol. de 3,3-difluorociclobutanol (100 mg, 0,925 mmol) en tolueno (0,8 ml). Después de agitar durante otros 10 min a t.a., se añade 4-bromofenol (160 mg, 0,925 mmol) y la sol. se agita a 100 °C de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, 40 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0:100 → 5:95) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,94$ min (condiciones 3).
- 20 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general* 6, a partir de 1-bromo-4-(3,3-difluorociclobutoxi)benceno (78 mg, 0,30 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 0,74 ml, 0,37 mmol), Pd₂(dba)₃ (14 mg, 0,015 mmol) y X-Phos (7,1 mg, 0,015 mmol) en THF (1,85 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 50 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 2:98) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,98$ min, (condiciones 3).
- 25 Ácido 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general* 7, a partir de 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (66 mg, 0,22 mmol) en HCOOH (2,2 ml). La reacción finaliza transcurridos 40 min a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,77$ min (condiciones 3).
- 30 4-metilbencensulfonato de (3-metiloxetan-3-il)metilo. Se disuelve cloruro de p-toluensulfonilo (2,17 g, 11,4 mmol) en CH₂Cl₂ (9,5 ml) a t.a. Se añade piridina (1,53 ml, 19 mmol) y, a continuación, 3-metil-3-oxetanometanol (0,977 ml, 9,5 mmol). La sol. se agita a t.a. durante 4 h. La sol. se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con HCl 0,1 M ac. y con NaHCO₃ ac. sat. La capa org. se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 60:40) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,80$ min, MH⁺ = 257,17 (condiciones 3).
- 35 3-((4-bromofenoxi)metil)-3-metiloxetano. Se agita una mezcla de 4-metilbencensulfonato de (3-metiloxetan-3-il)metilo (500 mg, 1,95 mmol), 4-bromofenol (371 mg, 2,15 mmol), KI (139 mg, 0,839 mmol) y K₂CO₃ (539 mg, 3,9 mmol) en DMF (2,8 ml) a 130 °C durante 1,5 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se divide entre EtOAc y agua. La capa org. se lava con agua (3 veces), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC (Combiflash, cartucho de 12 g, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,87$ min (condiciones 3).
- 40 2-(4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general* 6, a partir de 3-((4-bromofenoxi)metil)-3-metiloxetano (200 mg, 0,778 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 2,34 ml, 1,17 mmol), Pd₂(dba)₃ (36 mg, 0,039 mmol) y X-Phos (19 mg, 0,039 mmol) en THF (4,9 ml). La reacción finaliza transcurrida 1,5 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, MeOH / CH₂Cl₂ 0:100 2:98) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,93$ min, (condiciones 3).
- 45 Ácido 2-(4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general* 7, a partir de 2-(4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (105 mg, 0,36 mmol) en HCOOH (3,4 ml). La reacción finaliza transcurrida 1,5 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,68$ min (condiciones 3).
- 50 4-metilbencensulfonato de oxetan-3-ilmetilo. Se disuelve cloruro de p-toluensulfonilo (370 mg, 1,94 mmol) en piridina (1,62 ml, 20 mmol). Se añade 3-oxetanmetanol (150 mg, 1,62 mmol). La sol. se agita a t.a. durante 3 h. La sol. se diluye con EtOAc y se lava con HCl 0,1 M ac. y con NaHCO₃ ac. sat. La capa org. se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 50:50) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,75$ min, MH⁺ = 243,12 (condiciones 3).
- 55 3-((4-bromofenoxi)metil)-3-oxetano. Se agita una mezcla de 4-metilbencensulfonato de oxetan-3-ilmetilo (300 mg,

- 1,24 mmol), 4-bromofenol (236 mg, 1,36 mmol), KI (88 mg, 0,43 mmol) y K_2CO_3 (342 mg, 2,48 mmol) en DMF (1,8 ml) a 130 °C durante 1,5 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se divide entre EtOAc y agua. La capa org. se lava con agua (3 veces), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC (Combiflash, 12 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,82$ min (condiciones 3).
- 5 *2-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)acetato de terc-butilo.* Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 3-((4-bromofenoxi)metil)-3-oxetano (182 mg, 0,749 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 2,2 ml, 1,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34 mg, 0,037 mmol) y X-Phos (18 mg, 0,037 mmol) en THF (4,7 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, MeOH / CH_2Cl_2 0:100 2:98) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,89$ min, (condiciones 3).
- 10 *Ácido 2-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)acético.* Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (95 mg, 0,34 mmol) en HCOOH (1,3 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,62$ min (condiciones 3).
- 15 *4-metilbencensulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo.* Se disuelve cloruro de p-toluensulfonilo (252 mg, 1,32 mmol) en piridina (1,1 ml). Se añade (3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)metanol (150 mg, 1,10 mmol). La sol. se agita a t.a. de un día para el otro. La sol. se diluye con EtOAc y se lava con HCl 0,1 M ac. y con $NaHCO_3$ ac. sat. La capa org. se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,93$ min, $MH^+ = 243,12$ (condiciones 3).
- 20 *1-bromo-4-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi)benceno.* Se agita una mezcla de 4-metilbencensulfonato de (3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metilo (232 mg, 0,799 mmol), 4-bromofenol (152 mg, 0,879 mmol), KI (57 mg, 0,34 mmol) y K_2CO_3 (221 mg, 1,60 mmol) en DMF (1,2 ml) a 130 °C durante 2,5 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se divide entre EtOAc y agua. La capa org. se lava con agua (3 veces), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC (Combiflash, 12 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 1,01$ min (condiciones 3).
- 25 *2-(4-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi)fenil)acetato de terc-butilo.* Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 1-bromo-4-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi)benceno (152 mg, 0,522 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 1,57 ml, 0,78 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (24 mg, 0,026 mmol) y X-Phos (12,4 mg, 0,026 mmol) en THF (3,3 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, MeOH / CH_2Cl_2 0:100 2:98) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 1,04$ min, (condiciones 3).
- 30 *Ácido 2-(4-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi)fenil)acético.* Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-((3,3-difluoro-1-metilciclobutil)metoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (100 mg, 0,306 mmol) en HCOOH (1,2 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,85$ min (condiciones 3).
- 35 *4-metilbencensulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo.* Se disuelve cloruro de p-toluensulfonilo (281 mg, 1,47 mmol) en piridina (1,23 ml). Se añade (3,3-difluorociclobutil)metanol (150 mg, 1,23 mmol). La sol. se agita a t.a. de un día para el otro. La sol. se diluye con EtOAc y se lava con HCl 0,1 M ac. y con $NaHCO_3$ ac. sat. La capa org. se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,90$ min (condiciones 3).
- 40 *1-bromo-4-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)benceno.* Se agita una mezcla de 4-metilbencensulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (227 mg, 0,822 mmol), 4-bromofenol (156 mg, 0,904 mmol), KI (59 mg, 0,35 mmol) y K_2CO_3 (227 mg, 1,64 mmol) en DMF (1,2 ml) a 130 °C durante 2,5 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se divide entre EtOAc y agua. La capa org. se lava con agua (3 veces), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC (Combiflash, 12 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,97$ min (condiciones 3).
- 45 *2-(4-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)fenil)acetato de terc-butilo.* Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 1-bromo-4-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)benceno (102 mg, 0,368 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 1,52 ml, 0,76 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17 mg, 0,018 mmol) y X-Phos (8,8 mg, 0,018 mmol) en THF (2,3 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 10:90) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 1,00$ min, (condiciones 3).
- 50 *Ácido 2-(4-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)fenil)acético.* Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (72 mg, 0,231 mmol) en HCOOH (0,87 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,80$ min (condiciones 3).
- 55 *4-metilbencensulfonato de (3-fluoroxetan-3-il)metilo.* Se disuelve cloruro de p-toluensulfonilo (216 mg, 1,13 mmol) en CH_2Cl_2 (0,95 ml). Se añade piridina (0,152 ml, 1,89 mmol) y (3-fluoroxetan-3-il)metanol (documento WO

2011084402, 100 mg, 0,943 mmol). La sol. se agita a t.a. durante 6 h. La sol. se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con HCl 0,1 M ac. y con NaHCO_3 ac. sat. La capa org. se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,80$ min, $\text{MH}^+ = 261,13$ (condiciones 3).

5 *3-((4-bromofenoxi)metil)-3-fluoroxetano*. Se agita una mezcla de 4-metilbencensulfonato de (3-fluoroxetan-3-il)metilo (138 mg, 0,530 mmol), 4-bromofenol (101 mg, 0,583 mmol), KI (38 mg, 0,23 mmol) y K_2CO_3 (147 mg, 1,06 mmol) en DMF (0,75 ml) a 130 °C durante 1,5 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se divide entre EtOAc y agua. La capa org. se lava con agua (3 veces), se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC (Combiflash, 12 g de gel de sílice, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,84$ min (condiciones 3).

10 *2-(4-((3-fluoroxetan-3-il)metoxi)fenil)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 3-((4-bromofenoxi)metil)-3-fluoroxetano (84 mg, 0,32 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 1,28 ml, 0,64 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0,016 mmol) y X-Phos (7,6 mg, 0,016 mmol) en THF (2,0 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, MeOH / CH_2Cl_2 0:100 → 2:98) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,91$ min, (condiciones 3).

15 *Ácido 2-(4-((3-fluoroxetan-3-il)metoxi)fenil)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-((3-fluoroxetan-3-il)metoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (63 mg, 0,21 mmol) en HCOOH (0,80 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,65$ min (condiciones 3).

20 *5-bromo-2-(3-metoxioxetan-3-il)piridina*. A una solución enfriada con hielo de 3-(5-bromopiridin-2-il)oxetan-3-ol (documento US 14/018,993, 1,34 g, 5,82 mmol) en DMF (30 ml), se añade NaH (60 % en aceite, 303 mg, 7,57 mmol) y la mezcla se agita a 0 °C durante 30 min. Se añade Mel (0,44 ml, 6,99 mmol) y la mezcla se agita a t.a. de un día para el otro. La mezcla se diluye con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separan. La fase ac. se extrae con EtOAc (2 veces 50 ml). Las capas org. combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Flash master, columna 100 g, caudal: 45 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 50:50) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,66$ min, $\text{MH}^+ = 244,06$ (condiciones 3).

30 *2-(6-(3-metoxioxetan-3-il)piridin-3-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-2-(3-metoxioxetan-3-il)piridina (366 mg, 1,50 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 6,0 ml, 3,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69 mg, 0,075 mmol) y X-Phos (37 mg, 0,075 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,71$ min, $\text{MH}^+ = 280,29$ (condiciones 3).

35 *Ácido 2-(6-(3-metoxioxetan-3-il)piridin-3-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(3-metoxioxetan-3-il)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,18 mmol) en HCOOH (2,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,40$ min, $\text{MH}^+ = 224,20$ (condiciones 3).

40 *6-bromo-1,3-dimetil-1H-indol*. A una solución enfriada con hielo de 6-bromo-3-metilindol (1,00 g, 4,76 mmol) en DMF (20 ml), se añade NaH (60 % en aceite, 381 mg, 9,52 mmol) y la mezcla se agita a 0 °C durante 30 min. Se añade Mel (0,449 ml, 7,14 mmol) y la mezcla se agita a t.a. durante 2 h. La mezcla se diluye con agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separan. La fase ac. se extrae con EtOAc (2 veces 50 ml). Las capas org. comb. se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del producto. CL-EM: $t_R = 0,95$ min (condiciones 3).

45 *2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 6-bromo-1,3-dimetil-1H-indol (300 mg, 1,34 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 5,4 ml, 2,7 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (61 mg, 0,067 mmol) y X-Phos (33 mg, 0,067 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,98$ min, $\text{MH}^+ = 260,29$ (condiciones 3).

50 *Ácido 2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,19 mmol) en HCOOH (2,0 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,75$ min, $\text{MH}^+ = 204,28$ (condiciones 3).

55 *2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-1,3-dimetil-1H-indol (Repka, L. M.; Ni, J.; Reisman, S. E. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 14418, 300 mg, 1,34 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 5,4 ml, 2,7 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (61 mg, 0,067 mmol) y X-Phos (33 mg, 0,067 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,98$ min, $\text{MH}^+ = 260,30$ (condiciones 3).

Ácido 2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,19 mmol) en HCOOH (2,0 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a.

La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,75$ min, $MH^+ = 204,30$ (condiciones 3).

5 *2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 1-bromo-4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)benzeno (1,00 g, 3,77 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 10,6 ml, 5,3 mmol), Pd₂(dba)₃ (69 mg, 0,076 mmol) y X-Phos (37 mg, 0,076 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 a 45:55) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 1,02$ min, (condiciones 3).

10 *Ácido 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetato de *terc*-butilo (100 mg, 0,33 mmol) en HCOOH (2,3 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,82$ min (condiciones 3).

15 *5-bromo-2-(3-fluoroxetan-3-il)piridina*. A una sol. de 3-(5-bromopiridin-2-il)oxetan-3-ol (2,50 g, 10,9 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) enfriada a -78 °C se añade trifluorouro de (dietilamino)azufre (1,72 ml, 13 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agita a -78 °C durante 90 min, después a 0 °C durante 20 min. La mezcla se inactiva cuidadosamente con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml). Las capas se separan y la fase ac. se extrae con CH₂Cl₂ (2 veces 100 ml). Las capas org. comb. se lavan con salmuera (1 vez 100 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Flash master, columna 100 g, caudal 45 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 25:75) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,72$ min, $MH^+ = 232,04$ (condiciones 3).

20 *2-(6-(3-fluoroxetan-3-il)piridin-3-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-2-(3-fluoroxetan-3-il)piridina (600 mg, 2,59 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 10,4 ml, 5,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (118 mg, 0,129 mmol) y X-Phos (64 mg, 0,129 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100→20:80) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,80$ min, $MH^+ = 268,20$ (condiciones 3).

25 *Ácido 2-(6-(3-fluoroxetan-3-il)piridin-3-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(6-(3-fluoroxetan-3-il)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (200 mg, 0,748 mmol) en HCOOH (5,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,50$ min, $MH^+ = 212,12$ (condiciones 3).

30 *5-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina*. Se añade NaH (60 % en aceite, 284 mg, 7,11 mmol) a una sol. enfriada con hielo de 5-bromo-3-metil-7-azaindol (1,0 g, 4,74 mmol) en THF (12 ml). La mezcla se agita a t.a. durante 15 min, después se enfría nuevamente hasta 0 °C. Se añade Mel (1,19 ml, 19 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 10 min, después a t.a. de un día para el otro. Se añade agua lentamente y después MgSO₄. La mezcla se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Combiflash, columna 40 g, caudal 40 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 →20:80) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,87$ min, $MH^+ = 226,94$ (condiciones 3).

40 *2-(1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (450 mg, 1,98 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 8,00 ml, 4,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0,099 mmol) y X-Phos (49 mg, 0,099 mmol) en THF (30 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 75 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,76$ min, $MH^+ = 261,16$ (condiciones 3).

45 *Ácido 2-(1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)acetato de *terc*-butilo (375 mg, 1,41 mmol) en HCOOH (9,3 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,50$ min, $MH^+ = 205,18$ (condiciones 3).

50 *5-bromo-3-ciclobutil-1H-indol*. A una sol. de Et₃SiH (2,45 ml, 15 mmol) y ácido tricloroacético (0,75 ml, 7,36 mmol) en tolueno (5 ml), se añade por goteo a 70 °C una sol. de 5-bromoindol (990 mg, 5 mmol) y ciclobutanona (0,374 ml, 5 mmol) en tolueno (2,5 ml). La mezcla resultante se agita a dicha temperatura de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se añade Na₂CO₃ ac. al 10 %. Se añade Et₂O y las capas se separan. La capa ac. se extrae con Et₂O (2 veces) y las capas org. combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, columna 24 g, caudal 35 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 20:80) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,96$ min, $MH^+ = 250,07$ (condiciones 3).

55 *5-bromo-3-ciclobutil-1-metil-1H-indol*. Se añade NaH (60 % en aceite, 175 mg, 4,38 mmol) a una sol. enfriada con hielo de 5-bromo-3-ciclobutil-1H-indol (820 mg, 2,92 mmol) en THF (7,1 ml). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 15 min y se enfría nuevamente hasta 0 °C. Se añade Mel (0,734 ml, 11,7 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 10 min, después a t.a. de un día para el otro. Se añade agua lentamente y después EtOAc. Las capas se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas org. combinadas se lavan con salmuera,

se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC (Combiflash, columna 24 g, caudal 35 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 15:85) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,02 min, MH⁺ = 264,08 (condiciones 3).

5 *2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-3-ciclobutil-1-metil-1H-indol (790 mg, 2,39 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 9,7 ml, 4,85 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,102 mmol) y X-Phos (59 mg, 0,119 mmol) en THF (36 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 15:85) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,04 min, MH⁺ = 300,14 (condiciones 3).

10 *Ácido 2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-il)acetato de *terc*-butilo (538 mg, 1,41 mmol) en HCOOH (9,3 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,84 min, MH⁺ = 244,21 (condiciones 3).

15 *5-bromo-3-isopropil-1H-indol*. A una sol. de Et₃SiH (2,45 ml, 15 mmol) y ácido tricloroacético (0,75 ml, 7,36 mmol) en tolueno (5 ml), se añade por goteo a 70 °C una sol. de 5-bromoindol (990 mg, 5 mmol) y acetona (0,532 ml, 7,25 mmol) en tolueno (2,5 ml). La mezcla resultante se agita a dicha temperatura de un día para el otro. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se añade Na₂CO₃ ac. al 10 %. Se añade Et₂O y las capas se separan. La capa ac. se extrae con Et₂O (2 veces) y las capas org. combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, columna 24 g, caudal 35 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 35:65) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,94 min, MH⁺ = 238,11 (condiciones 3).

20 *5-bromo-3-isopropil-1-metil-1H-indol*. Se añade NaH (60 % en aceite, 782 mg, 7,06 mmol) a una sol. enfriada con hielo de 5-bromo-3-isopropil-1H-indol (1,12 g, 4,70 mmol) en THF (11,5 ml). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 15 min y se enfría nuevamente hasta 0 °C. Se añade MeI (1,18 ml, 18,8 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 10 min, después a t.a. de un día para el otro. Se añade agua lentamente y después EtOAc. Las capas se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC (Combiflash, columna 24 g, caudal 35 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,00 min, MH⁺ = 252,14 (condiciones 3).

30 *2-(3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-3-isopropil-1-metil-1H-indol (570 mg, 2,05 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 8,3 ml, 4,15 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,102 mmol) y X-Phos (59 mg, 0,119 mmol) en THF (31 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 a 20:80) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,02 min, MH⁺ = 288,20 (condiciones 3).

35 *Ácido 2-(3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-il)acetato de *terc*-butilo (423 mg, 1,41 mmol) en HCOOH (9,3 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,82 min, MH⁺ = 232,23 (condiciones 3).

40 *5-bromo-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo*. Se añade NaH (60 % en aceite, 600 mg, 15 mmol) a una sol. enfriada con hielo de 5-bromo-1H-indol-3-carbonitrilo (2,26 g, 10,0 mmol) en THF (24 ml). La mezcla de reacción se agita a t.a. durante 15 min y se enfría nuevamente hasta 0 °C. Se añade MeI (2,52 ml, 40,0 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 10 min, después a t.a. de un día para el otro. Se añade agua lentamente y después EtOAc. Las capas se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc (2 veces). Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC (Combiflash, columna 24 g, caudal 35 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 40:60) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,86 min, MH⁺ = 276,06 (condiciones 3).

50 *2-(3-ciano-1-metil-1H-indol-5-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo (2,13 g, 8,87 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 36 ml, 18 mmol), Pd₂(dba)₃ (218 mg, 0,443 mmol) y X-Phos (406 mg, 0,443 mmol) en THF (104 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 35:65) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,91 min, MH⁺ = 271,19 (condiciones 3).

Ácido 2-(3-ciano-1-metil-1H-indol-5-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3-ciano-1-metil-1H-indol-5-il)acetato de *terc*-butilo (200 mg, 0,654 mmol) en TFA (0,75 ml) y CH₂Cl₂ (0,77 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a t.a. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,67 min, MH⁺ = 215,19 (condiciones 3).

55 *(rac.)-5-bromo-3-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)indolin-2-ona*. A una sol. de 5-bromo-1-metil-1H-indol-2,3-diona (3,60 g, 15,0 mmol) en THF (100 ml) se añaden consecutivamente a t.a. (trifluorometil)trimetilsilano (4,43 ml, 30,0 mmol) y CsF (91,1 mg, 0,60 mmol). La sol. resultante se agita a t.a. de un día para el otro. La mezcla se inactiva con agua fría (100 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 veces 100 ml). Las capas org. comb. se lavan con

salmuera (100 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Combiflash, columna 80 g, caudal 60 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 20:80) proporciona el producto protegido con trimetilsililo. A una sol. de este compuesto aislado en MeOH (50 ml) se añade HCl 2 M ac. (40 ml). La sol. resultante se agita a t.a. durante 2 h. La reacción se diluye con CH₂Cl₂ (100 ml). Las capas se separan y la fase ac. se extrae con CH₂Cl₂ (2 veces 50 ml). Las capas org. comb. se lavan con salmuera (1 vez 50 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,79 min (condiciones 3).

(*rac.*)-5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)indolin-3-ol. A una sol. enfriada con hielo de (*rac.*)-5-bromo-3-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)indolin-2-ona (2,42 g, 7,80 mmol) en THF (100 ml) se añade por goteo BH₃ (1 M en THF, 24 ml, 24 mmol). La sol. se deja calentar hasta t.a. de un día para el otro. Se añade HCl 2 M ac. (40 ml) cuidadosamente por goteo a 0 °C. El sistema bifásico se agita a t.a. durante 5 min. Se añade NaOH 2 M ac. (40 ml) por goteo a 0 °C. La mezcla resultante se diluye con EtOAc (100 ml). Las capas se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc (2 veces 50 ml). Las capas org. comb. se lavan con NaHCO₃ ac. sat. (1 vez 100 ml), salmuera (1 vez 100 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,85 min (condiciones 3).

5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-indol. A una solución enfriada con hielo de (*rac.*)-5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)indolin-3-ol (3,32 g, 11,2 mmol) en piridina (40 ml) se añade por goteo SOCl₂ (1,22 ml, 16,8 mmol, 1,5 eq.). La sol. se deja calentar hasta t.a. de un día para el otro. Se añade HCl 2 M ac. (40 ml) cuidadosamente a 0 °C. El sistema bifásico se agita a t.a. durante 5 min. La mezcla resultante se diluye con EtOAc (100 ml). Las capas se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc (2 veces 50 ml). Las capas org. comb. se lavan con NaHCO₃ ac. sat. (1 vez 100 ml), salmuera (1 vez 100 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Combiflash, columna 80 g, caudal 60 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 20:80) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,96 min (condiciones 3).

2-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-indol-5-il)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-indol (850 mg, 3,06 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 6,0 ml, 3,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (140 mg, 0,153 mmol) y X-Phos (75,1 mg, 0,153 mmol) en THF (50 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 a 25:75) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,99 min (condiciones 3).

Ácido 2-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-indol-5-il)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-indol-5-il)acetato de *terc*-butilo (200 mg, 0,638 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 5 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,79 min (condiciones 3).

2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 1-bromo-4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoceno (2,40 g, 8,79 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 35,2 ml, 17,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (402 mg, 0,44 mmol) y X-Phos (216 mg, 0,44 mmol) en THF (110 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 a 25:75) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,98 min (condiciones 3).

Ácido 2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (2,60 g, 8,43 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 15 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,76 min (condiciones 3).

2-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de pentafluoro(4-iodofenil)-λ⁶-sulfano (660 mg, 2,00 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 8,0 ml, 4,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,10 mmol) y X-Phos (49 mg, 0,10 mmol) en THF (30 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,89 min (condiciones 3).

Ácido 2-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)fenil)acetato de *terc*-butilo (103 mg, 0,30 mmol) en HCOOH (3,0 ml). La reacción finaliza transcurridos 30 min a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,79 min (condiciones 3).

2-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropanonitrilo (462 mg, 2,00 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 8,0 ml, 4,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (92 mg, 0,10 mmol) y X-Phos (49 mg, 0,10 mmol) en THF (30 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,94 min, MH⁺ = 260,25 (condiciones 3).

Ácido 2-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(2-cianopropan-2-il)fenil)acetato de *terc*-butilo (77,8 mg, 0,30 mmol) en TFA (0,34 ml) y CH₂Cl₂ (0,35 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La retirada de los disolventes a presión reducida proporciona el producto crudo del

título. CL-EM: $t_R = 0,70$ min (condiciones 3).

5 *2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de metilo*. A una sol. enfiada con hielo de 4-hidroxi-3-metilfenilacetato de metilo (0,33 ml, 2 mmol) y Cs_2CO_3 (1,30 g, 4,00 mmol) en DMF (5,3 ml), se añade por goteo trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,46 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agita a t.a. en un lapso de 3 días, calentando al mismo tiempo hasta t.a. La mezcla se divide entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separan. La capa ac. se extrae con EtOAc (2 veces 5 ml). Las capas org. comb. se lavan con agua (2 veces 10 ml) y con salmuera (1 vez 10 ml), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,90$ min (condiciones 3).

10 *Ácido 2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético*. A una sol. de 2-(3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de metilo (710 mg, 2,59 mmol) en THF (8,2 ml) y MeOH (2 ml), se añade NaOH 1 M ac. (2,8 ml). La sol. se agita a t.a. durante 1 h. Los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se diluye con agua y se lava con EtOAc (1 vez). La fase ac. se acidifica con HCl 1 M ac. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (3 veces). Las capas org. comb. se secan sobre MgSO_4 , se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,80$ min (condiciones 3).

15 *5-bromo-3-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)piridina*. A una sol. de 5-bromo-2,3-difluoropiridina (680 mg, 3,51 mmol) en DMSO (20 ml), se añaden pirrolidina (0,307 ml, 3,68 mmol) y después DBU (1,10 ml, 7,36 mmol). La mezcla se calienta hasta 80 °C y se agita a esta temperatura durante 1 día. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. La mezcla se diluye con NaHCO_3 ac. sat. (200 ml) y EtOAc (200 ml). Las capas se separan y la capa ac. se extrae con EtOAc (1 vez 100 ml). Las capas org. comb. se lavan con NaHCO_3 ac. sat. (2 veces 200 ml) y salmuera (1 vez 100 ml), se secan sobre MgSO_4 , se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,85$ min, $\text{MH}^+ = 245,09$ (condiciones 3).

25 *2-(5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-3-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)piridina (504 mg, 2,06 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 8,22 ml, 4,11 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (94 mg, 0,10 mmol) y X-Phos (50 mg, 0,10 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 50 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,66$ min, $\text{MH}^+ = 281,22$ (condiciones 3).

30 *Ácido 2-(5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (200 mg, 0,713 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 10 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,44$ min, $\text{MH}^+ = 225,16$ (condiciones 3).

35 *4-bromometil-2,6-difluorobenzonitrilo*. Se disuelve 2,6-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (documento WO 2003101423, 2,97 g, 17,6 mmol) en THF (80 ml). Se añade PPh_3 (5,07 g, 19,3 mmol) y la mezcla se enfría hasta 0 °C. Se añade CBr_4 (7,28 g, 22,0 mmol) en porciones. La mezcla se agita durante 20 h, calentando al mismo tiempo hasta t.a. La mezcla se filtra y el filtrado se divide entre EtOAc y NH_4Cl ac. sat. La capa org. se seca sobre MgSO_4 , se filtra y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Büchi, 50 g de gel de sílice, caudal 26 ml/min, EtOAc/heptano 1:99 → 3:97 → 8:92 → 15:85) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,85$ min (condiciones 3).

40 *2,6-difluoro-4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo*. Preparado según el *procedimiento general 4*, a partir de K_2CO_3 (2,13 g, 15,4 mmol), 4-bromometil-2,6-difluorobenzonitrilo (716 mg, 3,09 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (349 mg, 3,09 mmol) y Bu_4NBr (114 mg, 0,309 mmol) en acetona (7 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h. La purificación del producto crudo por FC automática (Büchi, EtOAc/heptano 1:99 → 10:90 → 20:80 → 50:50 → 80:20, 24 g de gel de sílice, caudal 35 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,81$ min, $\text{MH}^+ = 242,22$ (condiciones 3).

45 *4-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-2,6-difluorobenzonitrilo*. Preparado según el *procedimiento general 5*, a partir de Fe (polvo, 358 mg, 6,42 mmol), 2,6-difluoro-4-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)benzonitrilo (565 mg, 2,14 mmol) y NH_4Cl (572 mg, 10,7 mmol) en una mezcla 2:1 de EtOH y agua (21 ml). La reacción finaliza transcurridos 45 min a 85 °C. Esto proporciona el compuesto crudo del título. CL-EM: $t_R = 0,60$ min, $\text{MH}^+ = 276,16$ (condiciones 3).

50 *2-(4-(1-cianociclopropil)fenil)acetato de terc-butilo*. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 1-(4-bromofenil)ciclopropan-1-carbonitrilo (227 mg, 1,00 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et_2O , 4,00 ml, 2,00 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg, 0,05 mmol) y X-Phos (25 mg, 0,05 mmol) en THF (15 ml). La reacción finaliza transcurridos 2 días a 45 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,92$ min, $\text{MH}^+ = 258,14$ (condiciones 3).

55 *Ácido 2-(4-(1-cianociclopropil)fenil)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(1-cianociclopropil)fenil)acetato de *terc*-butilo (77,4 mg, 0,030 mmol) en TFA (0,34 ml) y CH_2Cl_2 (0,35 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a 0 °C. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: $t_R = 0,68$ min (condiciones 3).

2-(4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de (1-(4-bromofenil)ciclopropoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (Isabel, E.; Bateman, K. P.; Chauret, N.; Cromlish, W.;

- Desmarais, S.; Duong, Le T.; Falguyret, J.-P.; Gauthier, J. Y.; Lamontagne, S.; Lau, C. K.; y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 887, 200 mg, 0,601 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 2,40 ml, 1,20 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,030 mmol) y X-Phos (15 mg, 0,030 mmol) en THF (15 ml). La reacción finaliza transcurridos 2 días a 45 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,13 min, (condiciones 3).
- 5 *2-(4-(1-hidrox ciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo.* A una sol. enfriada con hielo de 2-(4-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)ciclopropil)fenil)acetato de *terc*-butilo (200 mg, 0,534 mmol) en THF (12 ml) se añade fluorouro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 1,7 ml, 1,7 mmol). La sol. resultante se agita a 0 °C durante 30 min. La sol. se diluye con EtOAc (10 ml) y se añade NH₄Cl ac. sat. (25 ml). La mezcla se extrae con EtOAc (3 veces 30 ml). Las capas org. comb. se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Flash Master, 25 g de gel de sílice, caudal 30 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 20:80) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,83 min, (condiciones 3).
- 10 *Ácido 2-(4-(1-hidrox ciclopropil)fenil)acético.* Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(1-hidrox ciclopropil)fenil)acetato de *terc*-butilo (75 mg, 0,030 mmol) en TFA (0,34 ml) y CH₂Cl₂ (0,35 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a 0 °C. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,55 min (condiciones 3).
- 15 *Acetato de (6-ciano-5-metilpiridin-2-il)metilo.* A Ac₂O (8,08 ml, 84,7 mmol) a 120 °C se añade 1-óxido de 2-ciano-3,6-dimetilpiridina (documento WO 2006066968, 2,27 g, 14,9 mmol). La sol. resultante se agita a 120 °C durante 5 min y se calienta hasta reflujo durante 1 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se vierte en hielo (63 g). La mezcla después se neutraliza con NaHCO₃. Se añade Et₂O (70 ml) y las capas se separan. La fase ac. se extrae con Et₂O (2 veces 35 ml) y las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Flash Master, columna 100 g, caudal 45 ml/min, EtOAc/heptano 0:100 → 40:60) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,69 min, MH⁺ = 191,95 (condiciones 3).
- 20 *6-(hidroximetil)-3-metilpicolinonitrilo.* Se añade K₂CO₃ (41,7 mg, 0,302 mmol) a una sol. de acetato de (6-ciano-5-metilpiridin-2-il)metilo (1,79 g, 9,37 mmol) en MeOH (12,6 ml). La mezcla resultante se agita a t.a. de un día para el otro. Se añade agua (25 ml) y la mezcla se neutraliza con AcOH ac. al 5 %. Se añade CH₂Cl₂ y las fases se separan. La capa ac. se extrae con CH₂Cl₂ (2 veces). Las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el compuesto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,51 min, MH⁺ = 149,18 (condiciones 3).
- 25 *6-(clorometil)-3-metilpicolinonitrilo.* Se agita una sol. de 6-(hidroximetil)-3-metilpicolinonitrilo (1,49 g, 9,35 mmol) y SOCl₂ (1,61 ml, 9,35 mmol) en CH₂Cl₂ (35,2 ml) a t.a. durante 6 h. Los disolventes se retiran a presión reducida. Se añade tolueno (20 ml) y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,74 min, MH⁺ = 167,09 (condiciones 3).
- 30 *3-metil-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)picolinonitrilo.* Preparado según el *procedimiento general 4*, a partir de K₂CO₃ (1,26 g, 9,13 mmol), 6-(clorometil)-3-metilpicolinonitrilo (1,64 g, 9,19 mmol), 5-nitro-1H-pirazol (859 mg, 7,60 mmol) en DMF (6 ml). La reacción finaliza al día siguiente. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 40:60, 40 g de gel de sílice, caudal 40 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,75 min, MH⁺ = 244,18 (condiciones 3).
- 35 *6-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-3-metilpicolinonitrilo.* Preparado según el *procedimiento general 5*, a partir de Fe (polvo, 1,03 g, 18,3 mmol), 3-metil-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)picolinonitrilo (1,90 g, 6,09 mmol) y NH₄Cl (1,23 g, 30,4 mmol) en una mezcla 2:1 de EtOH y agua (43 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 100 °C. Esto proporciona el compuesto crudo del título.
- 40 *2-(4-(1-metilciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo.* Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 1-bromo-4-(1-metilciclopropil)benzoceno (500 mg, 2,37 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 9,50 ml, 4,75 mmol), Pd₂(dba)₃ (108 mg, 0,118 mmol) y X-Phos (58 mg, 0,12 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a 50 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,01 (condiciones 3).
- 45 *Ácido 2-(4-(1-metilciclopropil)fenil)acético.* Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(1-metilciclopropil)fenil)acetato de *terc*-butilo (500 mg, 2,03 mmol) en HCOOH (17 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a 0 °C. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,79 min (condiciones 3).
- 50 *2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil)acetato de terc-butilo.* Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 1-bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benzoceno (documento WO 2013011033, 575 mg, 2,11 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 8,40 ml, 4,20 mmol), Pd₂(dba)₃ (97 mg, 0,105 mmol) y X-Phos (52 mg, 0,105 mmol) en THF (32 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,02 (condiciones 3).
- 55 *Ácido 2-(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil)acético.* Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-

(4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil)acetato de *terc*-butilo (63 mg, 0,20 mmol) en TFA (0,23 ml) y CH₂Cl₂ (0,23 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a 0 °C. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,82 min (condiciones 3).

5 2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (468 mg, 2,06 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 8,24 ml, 4,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,103 mmol) y X-Phos (51 mg, 0,103 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 50 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,96, MH⁺ = 263,28 (condiciones 3).

10 *Ácido 2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de *terc*-butilo (300 mg, 1,14 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 5,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,71 min, MH⁺ = 207,20 (condiciones 3).

15 2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 5-bromo-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (468 mg, 2,06 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 8,24 ml, 4,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,103 mmol) y X-Phos (51 mg, 0,103 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 50 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,96 (condiciones 3).

20 *Ácido 2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de *terc*-butilo (300 mg, 1,14 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 5,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,72 min, MH⁺ = 207,20 (condiciones 3).

25 2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 6-bromo-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (Wang, X.; Lu, Y.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q., J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 12203, 480 mg, 2,11 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 8,46 ml, 4,23 mmol), Pd₂(dba)₃ (97 mg, 0,106 mmol) y X-Phos (52 mg, 0,106 mmol) en THF (30 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a 50 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,96 (condiciones 3).

30 *Ácido 2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)acetato de *terc*-butilo (300 mg, 1,14 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 5,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La purificación por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,72 min, MH⁺ = 207,19 (condiciones 3).

35 4-bromo-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno. A una sol. enfriada con hielo de 5-bromo-2-metilfenol (1,87 g, 10 mmol) y Cs₂CO₃ (4,23 g, 13 mmol) en DMF (20 ml) se añade por goteo trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,67 ml, 11 mmol). La mezcla se agita de un día para el otro, calentando al mismo tiempo hasta t.a. La mezcla se divide entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separan. La fase ac. se extrae con EtOAc (2 veces 50 ml). Las capas org. comb. se lavan con agua (3 veces 100 ml) y salmuera (1 vez 100 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,96 min (condiciones 3).

40 2-(4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el *procedimiento general 6*, a partir de 4-bromo-1-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (800 mg, 2,97 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 12,0 ml, 6,00 mmol), Pd₂(dba)₃ (136 mg, 0,150 mmol) y X-Phos (73 mg, 0,150 mmol) en THF (20 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a 50 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,00 (condiciones 3).

45 *Ácido 2-(4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (300 mg, 0,986 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 5,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. CL-EM: t_R = 0,81 min (condiciones 3).

50 2-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo. A una sol. enfriada con hielo de 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de etilo (Cho, Y.; Kim, M. S.; Kim, Ho S.; Ann, J.; Lee, J.; Pearce, L. V.; Pavlyukovets, V. A.; Morgan, M. A.; Blumberg, P. M.; Lee, J., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012, 22, 5227, 2,87 g, 14,5 mmol) y Cs₂CO₃ (6,13 g, 18,8 mmol) en DMF (20 ml) se añade por goteo trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,42 ml, 15,9 mmol). La mezcla se agita de un día para el otro, calentando al mismo tiempo hasta t.a. La mezcla se divide entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las capas se separan. La fase ac. se extrae con EtOAc (2 veces 50 ml). Las capas org. comb. se lavan con agua (3 veces 100 ml) y salmuera (1 vez 100 ml), se secan sobre MgSO₄, se filtran, los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,91 min (condiciones 3).

55 *Ácido 2-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético*. A una sol. de 2-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de etilo (2,00 g, 7,14 mmol) en THF (50 ml) y MeOH (10 ml) se añade NaOH 1 M ac. (10 ml). La sol. se agita a t.a.

durante 1 h. Los disolventes se retiran a presión reducida. El residuo se diluye con agua y se lava con EtOAc (1 vez). La fase ac. se acidifica con HCl 2 M ac. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3 veces). Las capas org. comb. se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,77 min (condiciones 3).

- 5 *rac-2-(4-((1R*,2R*)-2-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo*. Preparado según el procedimiento general 6, a partir de *rac-1-bromo-4-((1R*,2R*)-2-(trifluorometil)ciclopropil)benceno* (0,156 ml, 0,896 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 3,20 ml, 1,60 mmol) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (45,8 mg, 0,0896 mmol) en dioxano (7,7 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,01 (condiciones 3).
- 10 *Ácido rac-2-(4-((1R*,2R*)-2-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de *rac-2-(4-((1R*,2R*)-2-(trifluorometil)ciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo* (61 mg, 0,20 mmol) en TFA (0,23 ml) y CH₂Cl₂ (0,23 ml) La reacción finaliza transcurridas 3 h a 0 °C. CL-EM: t_R = 0,82 min (condiciones 3).

- 15 *Procedimiento general 10 para preparar derivados de ácido arilacético*. Se agita una sol. de bromoarilo/bromoheteroarilo (1 eq.), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,2 eq.), Pd₂(dba)₃ (0,05 eq.) y Q-Phos o X-Phos (0,1 eq.) en dioxano (0,5 M) entre t.a. y 90 °C, hasta que se consuman los materiales de partida (0,33 -18 h). Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación por cromatografía proporciona el arilacetato de *terc*-butilo.

- 20 Se prepara una sol. de arilacetato de *terc*-butilo en un ácido (HCl/dioxano o HCOOH) opcionalmente con CH₂Cl₂ a 0 °C. Esta mezcla se agita a 0 °C, calentando opcionalmente hasta t.a., hasta que se consuma el material de partida. Los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo deseado, el derivado de ácido arilacético.

Seguendo el *procedimiento general 10*, se han preparado los ejemplos que siguen:

Nombre del producto	CL-EM arilacetato de <i>terc</i> -butilo t _R (min), MH ⁺ , condiciones	CL-EM producto final t _R (min), MH ⁺ , condiciones	Ácido usado para la hidrólisis del éster
Ácido 2-(1-etil-1H-indazol-5-il)acético	0,90, -, cond. 3	0,64, 205,21, cond. 3	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)acético	0,90, 261,23, cond. 3	0,63, 205,20, cond. 3	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(3-ciclopropil-1H-indazol-5-il)acético	0,87, 273,32, cond. 3	0,64, 217,13, cond. 1	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(1-butil-1H-indazol-5-il)acético	0,89, 289,26, cond. 3	0,82, 233,15, cond. 1	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(2-metil-1H-indol-5-il)acético	0,91, 246,19, cond. 3	-	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(3-butil-1H-indazol-5-il)acético	0,93, 289,26, cond. 3	-	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(1-isopropil-1H-indazol-5-il)acético	0,94, 275,30, cond. 3	-	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(1-propil-1H-indazol-5-il)acético	0,94, 275,14, cond. 3	-	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-indazol-5-il)acético	0,93, 287,18, cond. 3	-	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(benzofuran-5-il)acético	0,94, -, cond. 3	-	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(benzo[b]tiofen-5-il)acético	0,97, -, cond. 3	-	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(1-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-il)acético	0,83, 248,28, cond. 3	-	4 M HCl / dioxano
Ácido 2-(3-(trifluorometil)-1H-indazol-5-il)acético	-	-	4 M HCl / dioxano

- 25 *2-(4-(1-metoxiciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo*. Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 1-bromo-4-(1-metoxiciclopropil)benceno (790 mg, 2,92 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 11,7 ml, 5,80 mmol), Pd₂(dba)₃ (133 mg, 0,146 mmol) y X-Phos (72 mg, 0,15 mmol) en THF (44 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a 45 °C. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, acetona / heptano 0:100 → 85:15, 40 g de gel de sílice, caudal 40 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,94 min, MH⁺ = 263,25 (condiciones 3).

- 30 *Ácido 2-(4-(1-metoxiciclopropil)fenil)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de *2-(4-(1-metoxiciclopropil)fenil)acetato de terc-butilo* (84 mg, 0,30 mmol) en TFA (0,34 ml) y CH₂Cl₂ (0,35 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a 0 °C. CL-EM: t_R = 0,70 min (condiciones 3).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
234	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,94 min; 370,33; condiciones 3
235	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida	0,85 min; 410,21; condiciones 3
236	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenil)-acetamida	0,83 min; 396,09; condiciones 3
237	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida	0,93 min; 418,00; condiciones 3
238	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-acetamida	0,82 min; 400,18; condiciones 3
239	N-[1-(4-bromo-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida	0,66 min; 413,11; condiciones 3
240	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	0,92 min; 434,05; condiciones 3
241	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,86 min; 428,16; condiciones 3
242	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,83 min; 414,18; condiciones 3
243	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,97 min; 462,08; condiciones 3
244	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,94 min; 448,01; condiciones 3
245	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,85 min; 432,07; condiciones 3
246	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,74 min; 392,14; condiciones 3
247	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-acetamida	0,71 min; 390,07; condiciones 3
248	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,75 min; 422,16; condiciones 3
249	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,71 min; 372,22; condiciones 3
250	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,80 min; 391,18; condiciones 3
251	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-acetamida	0,78 min; 389,19; condiciones 3
252	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,78 min; 371,11; condiciones 3
253	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,82 min; 409,16; condiciones 3
254	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-acetamida	0,80 min; 407,13; condiciones 3
255	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,80 min; 389,16; condiciones 3
256	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,81 min; 421,17; condiciones 3
257	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,83 min; 439,12; condiciones 3
258	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3-metoxi-oxetan-3-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,70 min; 415,10; condiciones 3
259	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,91 min; 395,10; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
260	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,91 min; 395,11; condiciones 3
261	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	0,90 min; 441,05; condiciones 3
262	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,80 min; 421,07; condiciones 3
263	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,84 min; 435,03; condiciones 3
264	2-(4- <i>terc</i> -butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,94 min; 391,14; condiciones 3
265	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,93 min; 443,05; condiciones 3
266	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,91 min; 377,09; condiciones 3
267	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,82 min; 439,07; condiciones 4
268	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,78 min; 388,49; condiciones 4
269	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-acetamida	0,80 min; 406,92; condiciones 4
270	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,82 min; 408,48; condiciones 4
271	2-(4- <i>terc</i> -butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,92 min; 373,15; condiciones 3
272	2-(4- <i>terc</i> -butil-fenil)-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,87 min; 374,20; condiciones 3
273	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	0,88 min; 423,00; condiciones 3
274	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	0,83 min; 424,10; condiciones 3
275	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,64 min; 405,12; condiciones 3
276	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,56 min; 388,12; condiciones 3
277	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,92 min; 425,10; condiciones 3
278	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,87 min; 426,14; condiciones 3
279	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,80 min; 421,10; condiciones 3
280	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,84 min; 435,09; condiciones 3
281	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	0,90 min; 441,06; condiciones 3
282	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,91 min; 377,17; condiciones 3
283	2-(4- <i>terc</i> -butil-fenil)-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,94 min; 391,14; condiciones 3
284	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,76 min; 418,00; condiciones 3
285	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,82 min; 417,07; condiciones 3

ES 2 696 351 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
286	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,78 min; 403,07; condiciones 3
287	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,72 min; 404,10; condiciones 3
288	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida	0,91 min; 425,11; condiciones 3
289	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,92 min; 455,02; condiciones 3
290	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,95 min; 468,76; condiciones 3
291	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	0,80 min; 389,06; condiciones 3
292	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,85 min; 387,99; condiciones 3
293	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,86 min; 388,02; condiciones 3
294	N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,66 min; 441,07; condiciones 3
295	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	0,78 min; 371,11; condiciones 3
296	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,83 min; 370,11; condiciones 3
297	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,84 min; 369,98; condiciones 3
298	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,94 min; 451,06; condiciones 3
299	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,90 min; 437,07; condiciones 3
300	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida	0,89 min; 406,97; condiciones 3
301	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,78 min; 371,07; condiciones 3
302	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,77 min; 371,08; condiciones 3
303	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,89 min; 452,06; condiciones 3
304	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,86 min; 438,07; condiciones 3
305	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida	0,85 min; 408,13; condiciones 3
306	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,66 min; 441,06; condiciones 3
307	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,64 min; 405,14; condiciones 3
308	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	0,80 min; 389,09; condiciones 3
309	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,85 min; 388,09; condiciones 3
310	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,85 min; 388,07; condiciones 3
311	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,95 min; 468,93; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
312	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida	0,91 min; 425,10; condiciones 3
313	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,92 min; 455,02; condiciones 3
314	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,93 min; 443,05; condiciones 3
315	N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3-fluoro-oxetan-3-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,77 min; 403,05; condiciones 3
316	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,82 min; 405,12; condiciones 3
317	N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,80 min; 387,15; condiciones 3
318	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,73 min; 388,15; condiciones 3
319	rac-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida	0,83 min; 393,14; condiciones 3
320	rac-N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida	0,82 min; 375,16; condiciones 3
321	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-acetamida	0,72 min; 403,12; condiciones 3
322	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-acetamida	0,63 min; 386,05; condiciones 3
323	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,89 min; 425,19; condiciones 3
324	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,88 min; 413,19; condiciones 3
325	2-(3-ciano-1-metil-1H-indol-5-il)-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,75 min; 396,14; condiciones 3
326	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,85 min; 439,09; condiciones 3
327	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,95 min; 442,11; condiciones 3
328	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,94 min; 430,14; condiciones 3
329	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-ciano-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,83 min; 413,15; condiciones 3
330	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,89 min; 402,05; condiciones 3
331	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida	0,82 min; 385,09; condiciones 3
332	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,89 min; 451,04; condiciones 3
333	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,82 min; 433,94; condiciones 3
334	N-(1-(3-ciano-4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)fenil)acetamida	0,91 min; 460,87; condiciones 3
335	2-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,86 min; 402,05; condiciones 3
336	N-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(pentafluoro-λ ⁶ -sulfanil)fenil)acetamida	0,85 min; 444,02; condiciones 3
337	2-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,78 min; 385,09; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
338	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	0,82 min; 386,01; condiciones 3
339	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-acetamida	0,86 min; 430,11; condiciones 3
340	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,67 min; 423,17; condiciones 3
341	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,58 min; 406,18; condiciones 3
342	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida	0,89 min; 403,01; condiciones 3
343	N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-acetamida	0,91 min; 447,08; condiciones 3
344	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,82 min; 407,15; condiciones 3
345	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluorociclobutoxi)-fenil]-acetamida	0,91 min; 449,04; condiciones 3
346	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida	0,82 min; 407,14; condiciones 3
347	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,83 min; 427,11; condiciones 3
348	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,83 min; 421,15; condiciones 3
349	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,67 min; 459,03; condiciones 3
350	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometilciclopropil)-fenil]-acetamida	0,94 min; 461,03; condiciones 3
351	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	0,66 min; 423,16; condiciones 3
352	2-(4- <i>terc</i> -butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,95 min; 409,18; condiciones 3
353	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,93 min; 395,18; condiciones 3
354	2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-fenil]-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,77 min; 383,17; condiciones 3
355	2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-fenil]-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,84 min; 400,17; condiciones 3
356	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,55 min; 374,19; condiciones 3
357	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida	0,84 min; 421,14; condiciones 3
358	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida	0,90 min; 420,14; condiciones 3
359	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida	0,81 min; 439,10; condiciones 3
360	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,82 min; 439,10; condiciones 3
361	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,84 min; 457,04; condiciones 3
362	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,86 min; 453,07; condiciones 3
363	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluorociclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,93 min; 473,10; condiciones 3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
364	N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida	0,96 min; 487,01; condiciones 3
365	N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,91 min; 444,08; condiciones 3
366	N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	0,63 min; 438,14; condiciones 3
367	N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	1,40 min; 444,07; condiciones 1
368	N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,03 min; 400,13; condiciones 1
369	N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida	1,28 min; 399,09; condiciones 1
370	N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida	1,07 min; 400,01; condiciones 1
371	2-(4- <i>terc</i> -butil-fenil)-N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	1,47 min; 388,16; condiciones 1
372	N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	1,44 min; 440,01; condiciones 1
373	N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida	1,10 min; 402,14; condiciones 1
374	N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida	1,33 min; 438,05; condiciones 1
375	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,85 min; 472,20; condiciones 3
376	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenil]-acetamida	0,87 min; 428,17; condiciones 3
377	N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,89 min; 386,12; condiciones 3
378	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-acetamida	0,80 min; 388,18; condiciones 3
379	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-acetamida	0,80 min; 388,19; condiciones 3
380	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-acetamida	0,80 min; 388,19; condiciones 3
381	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-metil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,86 min; 430,13; condiciones 3
382	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,83 min; 433,98; condiciones 3
383	rac-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((1R*,2R*)-2-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,87 min; 426,17; condiciones 3
384	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,78 min; 388,19; condiciones 3

Ejemplo 385: N-[1-(5-ciano-6-difluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida y Ejemplo 386: N-[1-(5-ciano-4-difluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. A una sol. de Ejemplo 71 (205 mg, 0,57 mmol) y difluorometansulfonato de zinc (355 mg, 1,14 mmol) en DMSO (3,2 ml), se añade ácido trifluoroacético (0,0446 ml, 0,57 mmol) a t.a. Se añade Luperox® TBH70X (hidroperóxido de *terc*-butilo; sol. al 70 % en peso en agua, 0,23 ml, 1,71 mmol) lentamente, con agitación enérgica. La mezcla es agitada a t.a. de un día para el otro. Se añaden nuevamente difluorometansulfonato de zinc (355 mg, 1,14 mmol) y Luperox® TBH70X. La mezcla se agita a t.a. durante 4 noches. La mezcla de reacción se divide entre CH₂Cl₂ (5 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (5 ml). Las capas se separan y la fase ac. se extrae con CH₂Cl₂ (3 veces 5 ml). Las capas org. combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/MS, condiciones básicas) proporciona los productos del título. CL-EM: t_R = 0,90 min, MH⁺ = 410,18 y t_R = 0,89 min, MH⁺ = 410,19, respectivamente (condiciones 3).

2-(1*λ*4-diazeniliden)-1-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etan-1-ona y (rac.)-2-(1*λ*4-diazeniliden)-1-(3-

- 5 *metilcroman-7-il)etan-1-ona*. A una mezcla de ácido 3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (710 mg, 3,69 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a -5 °C, se añaden cloruro de oxalilo, (0,474 ml, 5,54 mmol) y 4 gotas de DMF. La mezcla se deja calentar hasta t.a. en un lapso de 2 h. La mezcla se concentra al vacío (recargada con N₂). El aceite resultante se disuelve en THF (20 ml) y se enfría hasta -5 °C. Se añade (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexanos, 4,15 ml, 8,31 mmol) y la mezcla se deja calentar hasta t.a. de un día para el otro. Los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC automática (Combiflash, heptano → EtOAc/heptano 1:3, columna: 80 g, caudal: 60 ml/min,) proporciona una mezcla de los dos productos del título. CL-EM: t_R = 0,80 min, MH⁺ = 217,20 para la mezcla (condiciones 3).
- 10 *2-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)acetato de etilo* y *(rac.)-2-(3-metilcroman-7-il)acetato de etilo*. A una sol. de la mezcla anterior (280 mg, 1,29 mmol) en EtOH (30 ml), se añade una sol. de benzoato de plata (178 mg, 0,777 mmol) en Et₃N (5,0 ml) por goteo. La sol. de color negro resultante se agita a t.a. durante 19 h. La suspensión de color negro se filtra a través de *Celite*. La almohadilla se enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona los dos productos del título separados uno del otro. CL-EM: t_R = 0,90 min, MH⁺ = 235,22 y t_R = 0,90 min, respectivamente (condiciones 3).
- 15 *Ácido (rac.)-2-(3-metilcroman-7-il)acético*. A una sol. de *(rac.)-2-(3-metilcroman-7-il)acetato de etilo* (38 mg, 0,162 mmol) en DMF (1,00 ml) se añade NaOH ac. (1 M, 0,5 ml). La sol. resultante se agita a t.a. durante 4 h. La sol. se neutraliza con ácido fórmico (0,5 ml), se filtra y después se purifica por HPLC prep. para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,74 min (condiciones 3).
- 20 *5-bromo-3-fluoro-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina*. Preparada según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (1,87 g, 13,6 mmol), 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoropiridina (760 mg, 2,71 mmol) y 5-nitro-1H-pirazol (313 mg, 2,71 mmol) en acetona (25 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h. El producto crudo no se purifica. CL-EM: t_R = 0,78 min, MH⁺ = 302,98 (condiciones 3).
- 25 *5-fluoro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo*. A una sol. de 5-bromo-3-fluoro-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (1,02 g, 3,04 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6,2 ml), se añaden consecutivamente Zn(CN)₂ (196 mg, 1,67 mmol), Pd₂(dba)₃ (60,7 mg, 0,066 mmol), 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno (45,5 mg, 0,082 mmol) y poli(metilhidrosiloxano) (PMHS) (0,067 ml). La mezcla resultante se agita a 150 °C en un microondas durante 40 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a., se filtra sobre *Celite* y el filtrado se concentra al vacío. La purificación del residuo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 40:60, columna 24 g, caudal 35 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,70 min, MH⁺ = 248,17 (condiciones 3).
- 30 *6-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-5-fluoronicotinonitrilo*. A una sol. de 5-fluoro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)nicotinonitrilo (260 mg, 0,899 mmol) en EtOAc (9,22 ml) en N₂, se añade Pd (10 % en peso sobre carbón activado, 52 mg, 0,489 mmol). El matraz se evacúa cuidadosamente y se recarga con H₂ (3 veces). La suspensión de color negro se agita a t.a. en una atmósfera de H₂ durante 30 h. La suspensión de color negro se filtra a través de *Celite* y el *Celite* se enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío. A una sol. del residuo anterior en THF (9,22 ml) en N₂, se añade Pd (10 % en peso sobre carbón activado, 52 mg, 0,49 mmol). El matraz se evacúa cuidadosamente y se recarga con H₂ (3 veces). La suspensión de color negro se agita a t.a. en una atmósfera de H₂ de un día para el otro. La purificación del residuo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,40 min, MH⁺ = 218,16 (condiciones 3).
- 35
- 40 *2-(4-(1-ciano-3,3-difluorociclobutil)fenil)acetato de terc-butilo*. Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 1-(4-bromofenil)-3,3-difluorociclobutan-1-carbonitrilo (documento WO2012027322, 92,7 mg, 0,337 mmol), cloruro de 2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,4 ml, 0,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (15,4 mg, 0,017 mmol) y X-Phos (8,3 mg, 0,017 mmol) en THF (2,9 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 45 °C. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,95 min, MH⁺ = 308,13 (condiciones 3).
- 45 *Ácido 2-(4-(1-ciano-3,3-difluorociclobutil)fenil)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(1-ciano-3,3-difluorociclobutil)fenil)acetato de *terc*-butilo (42 mg, 0,13 mmol) en TFA (0,15 ml) y CH₂Cl₂ (0,15 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h a 0 °C. CL-EM: t_R = 0,74 min (condiciones 3).
- 50 *2-bromo-3-fluoro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina*. Preparada según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (2,01 g, 14,6 mmol), 2-bromo-6-(bromometil)-3-fluoropiridina (799 mg, 2,91 mmol) y 5-nitro-1H-pirazol (336 mg, 2,91 mmol) en acetona (26 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h. El producto crudo no se purifica. CL-EM: t_R = 0,80 (condiciones 3).
- 55 *3-fluoro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)picolinonitrilo*. A una sol. de 2-bromo-3-fluoro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (1,13 g, 3,51 mmol) en N,N-dimetilacetamida (7,2 ml), se añaden consecutivamente Zn(CN)₂ (226 mg, 1,93 mmol), Pd₂(dba)₃ (70,1 mg, 0,0766 mmol), 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno (52,6 mg, 0,0948 mmol) y poli(metilhidrosiloxano) (PMHS) (0,077 ml). La mezcla se agita a 150 °C en un microondas durante 40 min. La mezcla se filtra sobre *Celite* y el *Celite* se enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío. La purificación del residuo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70, columna 24 g, caudal 35 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,74, MH⁺ = 248,20 (condiciones 3).
- 6-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-3-fluoropicolinonitrilo. A una sol. de 3-fluoro-6-((3-nitro-1H-pirazol-1-

il)metil)picolinonitrilo (320 mg, 1,08 mmol) en EtOAc (11,1 ml) en N₂, se añade Pd (10 % en peso sobre carbón activado, 64 mg, 0,56 mmol). El matraz se evacúa cuidadosamente y se recarga con H₂ (3 veces). La suspensión de color negro se agita a t.a. en una atmósfera de H₂ de un día para el otro. La suspensión de color negro se filtra a través de *Celite* y el *Celite* se enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío. La purificación del residuo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,48 min, MH⁺ = 218,18 (condiciones 3).

2-(3-ciano-4-isobutilfenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 5-bromo-2-isobutilbenzonitrilo (136 mg, 0,57 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,24 ml, 0,62 mmol), Pd₂(dba)₃ (26,2 mg, 0,0286 mmol) y Q-Phos (41,1 mg, 0,0571 mmol) en dioxano (1,5 ml). La reacción finaliza transcurridos 30 min a 85 °C. La purificación por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 60:40) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,00 min, MH⁺ = 273,97 (condiciones 4).

Ácido 2-(3-ciano-4-isobutilfenil)acético. Preparado según el procedimiento general 7, a partir de 2-(3-ciano-4-isobutilfenil)acetato de *terc*-butilo (33 mg, 0,12 mmol) en HCl (4 M en dioxano, 7 ml) y CH₂Cl₂ (1,4 ml). La reacción finaliza al día siguiente a t.a. CL-EM: t_R = 0,73 min (condiciones 3).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
387	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3,3-dimetil-2,3-dihydro-benzofuran-6-il)-acetamida	0,81 min; 388,19; condiciones 3
388	rac-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-croman-7-il)-acetamida	0,81 min; 388,17; condiciones 3
389	N-[1-(5-ciano-3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,89 min; 444,07; condiciones 3
390	2-[4-(1-ciano-3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,81 min; 433,01; condiciones 3
391	N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,89 min; 448,08; condiciones 3
392	2-(3-ciano-4-isobutil-fenil)-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,86 min; 399,17; condiciones 3
393	2-(3-ciano-4-isobutil-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,94 min; 409,16; condiciones 3

Ejemplo 394: N-[1-(5-azetidín-1-il-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. A una mezcla desgasificada de Ejemplo 94 (80 mg, 0,192 mmol), Pd₂(dba)₃ (17,5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (17,9 mg, 0,04 mmol), NaOtBu (37 mg, 0,38 mmol) y tamiz molecular (polvo 4A, 100 mg) en tolueno (2,00 ml) se añade azetidina (0,04 ml, 0,57 mmol). La reacción se agita en un vial cerrado a 95 °C durante 17 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,74 min, MH⁺ = 390,20 (condiciones 3).

Ejemplo 395: 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-pirrolidín-1-il-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida. A una mezcla desgasificada de Ejemplo 94 (80 mg, 0,192 mmol), Pd₂(dba)₃ (17,5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (17,9 mg, 0,04 mmol), NaOtBu (37 mg, 0,38 mmol) y tamiz molecular (polvo 4A, 100 mg) en tolueno (2,00 ml) se añade pirrolidina (0,05 ml, 0,57 mmol). La reacción se agita en un vial cerrado a 110 °C durante 17 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,75 min, MH⁺ = 404,23 (condiciones 3).

Ejemplo 396: N-[1-[5-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-piridin-2-ilmetil]-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida. A una mezcla desgasificada de Ejemplo 94 (80 mg, 0,192 mmol), Pd₂(dba)₃ (17,5 mg, 0,02 mmol), RuPhos (17,9 mg, 0,04 mmol), NaOtBu (37 mg, 0,38 mmol) y tamiz molecular (polvo 4A, 100 mg) en tolueno (2,00 ml) se añade clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (57,6 mg, 0,57 mmol). La reacción se agita en un vial cerrado a 110 °C durante 17 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por HPLC proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,78 min, MH⁺ = 440,17 (condiciones 3).

2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo. Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 4-bromo-1-(ciclopropilmetoxi)-2-(trifluorometoxi)benzeno (146 mg, 0,47 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,04 ml, 0,52 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,020 mmol) y Q-Phos (34 mg, 0,050 mmol) en dioxano (1,5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 85 °C. La purificación por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 60:40) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,04 min, MH⁺ = 223,23 (condiciones 4).

Ácido 2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)acético. Preparado según el procedimiento general 7, a partir de

2-(4-(ciclopropilmetoxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (30 mg, 0,087 mmol) en HCOOH (0,60 ml). La reacción finaliza transcurridas 2 h a t.a.

5 *1-óxido de 4-bromo-5-fluoro-2-metilpiridina*. A una solución agitada de bromuro de acetilo (10,7 ml, 143 mmol) en AcOH (22,3 ml), se añade 1-óxido de 5-fluoro-2-metil-4-nitropiridina en porciones (2500 mg, 14,5 mmol). La mezcla se agita durante 2,5 h a t.a. La mezcla se vierte cuidadosamente sobre hielo y se añade K₂CO₃ sólido cuidadosamente en porciones. La capa ac. se extrae con EtOAc (95 ml) y la capa org. se lava con salmuera (20 ml). Las capas ac. combinadas se saturan con NaCl y se añade CH₂Cl₂ / iPrOH 3/1 (100 ml). La mezcla se agita a t.a. durante 2 h. Las capas se separan y la fase ac. se extrae con CH₂Cl₂ / iPrOH 3/1 (2 veces 100 ml) y CH₂Cl₂ (1 vez 200 ml). Las capas org. combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,51 min, MH⁺ = 206,06 (condiciones 3).

15 *Acetato de (4-bromo-5-fluoropiridin-2-il)metilo*. A Ac₂O (7,39 ml, 77,5 mmol) a 120 °C se añade 1-óxido de 4-bromo-5-fluoro-2-metilpiridina (2,98 g, 13,6 mmol). La sol. resultante se agita a 120 °C durante 5 min y a reflujo durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a. y se vierte sobre hielo (57 g). La mezcla se neutraliza con NaHCO₃. Se añade Et₂O (60 ml) y las capas se separan. La fase ac. se extrae con Et₂O (2 veces 30 ml) y las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 30:70, columna 80 g, caudal 60 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,73 min, MH⁺ = 248,08 (condiciones 3).

20 *(4-bromo-5-fluoropiridin-2-il)metanol*. Se añade K₂CO₃ (25,9 mg, 0,187 mmol) a una sol. de acetato de (4-bromo-5-fluoropiridin-2-il)metilo (1680 mg, 5,82 mmol) en MeOH (7,8 ml). La mezcla resultante se agita de un día para el otro a t.a. Se añade nuevamente K₂CO₃ (1674 mg, 12,1 mmol, 2,082 eq.) y la mezcla se agita a t.a. durante 1 h. Se añade agua (16 ml) y la mezcla se neutraliza con AcOH ac. al 5 %. Se añade CH₂Cl₂ y las capas se separan. La fase ac. se extrae con CH₂Cl₂ (2 veces) y las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,55 min, MH⁺ = 206,06 (condiciones 3).

25 *4-bromo-2-(bromometil)-5-fluoropiridina*. A una mezcla calentada (50 °C) de (4-bromo-5-fluoropiridin-2-il)metanol (810 mg, 3,76 mmol) en DMF (4,8 ml) se añade PBr₃ (0,389 ml, 4,14 mmol). La mezcla se agita a 50 °C durante 1,5 h. Se deja enfriar la mezcla hasta t.a., se diluye con agua (240 ml) y se alcaliniza con NaHCO₃ ac. sat. Se añade EtOAc y las capas se separan. La capa ac. se extrae con EtOAc (2 veces) y las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran al vacío para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,78 min, MH⁺ = 269,97 (condiciones 3).

30 *4-bromo-5-fluoro-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina*. Preparada según el *procedimiento general 4*, con K₂CO₃ (2,38 g, 17,3 mmol), 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluoropiridina (952 mg, 3,45 mmol) y 5-nitro-1H-pirazol (399 mg, 3,45 mmol) en acetona (31 ml). La reacción finaliza transcurridas 3 h. El producto crudo no se purifica. CL-EM: t_R = 0,78, MH⁺ = 301,02 (condiciones 3).

35 *5-fluoro-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)isonicotinonitrilo*. A una sol. de 4-bromo-5-fluoro-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)piridina (1,38 g, 4,15 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8,5 ml), se añaden consecutivamente Zn(CN)₂ (268 mg, 2,28 mmol), Pd₂(dba)₃ (83 mg, 0,091 mmol), 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno (62,3 mg, 0,112 mmol) y poli(metilhidrosiloxano) (0,091 ml). La mezcla se agita a 150 °C en un microondas durante 40 min. La mezcla se filtra sobre *Celite* y el *Celite* se enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío. La purificación del residuo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 70:30, columna 24 g, caudal 35 ml/min) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,72 (condiciones 3).

45 *2-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-5-fluoroisonicotinonitrilo*. A una sol. de 5-fluoro-2-((3-nitro-1H-pirazol-1-il)metil)isonicotinonitrilo (815 mg, 2,35 mmol) en EtOAc (24 ml) se añade Pd sobre carbón (10 % en peso, 163 mg, 1,53 mmol). El matraz se evacúa cuidadosamente y se recarga con H₂ (3 veces). La suspensión de color negro se agita a t.a. en una atmósfera de H₂ de un día para el otro. La suspensión de color negro se filtra a través de *Celite*. El *Celite* se enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentra al vacío. Se purifican aprox. 300 mg del residuo por HPLC. Se combinan las fracciones resultantes y se añade CH₂Cl₂. Las capas se separan y la fase ac. se extrae con CH₂Cl₂ (2 veces). Las capas org. combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se concentran al vacío para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,45, MH⁺ = 218,18 (condiciones 3).

50 *2-(4-(1-cianociclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetato de terc-butilo*. Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenil)ciclopropan-1-carbonitrilo (documento WO2006018725, 170 mg, 0,59 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,28 ml, 0,64 mmol), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,029 mmol) y Q-Phos (42 mg, 0,059 mmol) en dioxano (1,5 ml). La reacción finaliza transcurrida 1 h a 85 °C. La purificación por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 50:50) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,91 min, MH⁺ = 326,04 (condiciones 4).

55 *Ácido 2-(4-(1-cianociclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(4-(1-cianociclopropil)-3-(trifluorometil)fenil)acetato de *terc*-butilo (36 mg, 0,11 mmol) en TFA (0,36 ml) y CH₂Cl₂ (0,35 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a 0 °C. CL-EM: t_R = 0,65 (condiciones 4).

- 5 *2-(3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)acetato de metilo.* A una sol. de éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acético (200 mg, 1,11 mmol) en DMF (3 ml) se añade Cs₂CO₃ (470 mg, 1,44 mmol). La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade metansulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo (853 mg, 4,44 mmol) por goteo. La mezcla se agita de un día para el otro, calentando al mismo tiempo hasta t.a. Se añaden nuevamente Cs₂CO₃ (1,88 g, 5,76 mmol) y metansulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo (853 mg, 4,44 mmol). La mezcla se agita de un día para el otro. Se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc (2 veces). Los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del residuo por FC (EtOAc/heptano 10:90 → 20:80 → 25:75 → 50:50 → 75:25 → 100:0) proporciona el producto del título.
- 10 *Ácido 2-(3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)acético.* A una sol. de 2-(3-metil-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)acetato de metilo (50,0 mg, 0,18 mmol) en THF (1,00 ml) y MeOH (0,15 ml), se añade NaOH 1 M ac. (0,23 ml). La mezcla se agita de un día para el otro a t.a. y los elementos volátiles orgánicos se extraen al vacío. El residuo se diluye con agua y se lava con EtOAc (1 vez). La capa ac. se acidifica con HCl 1 M ac. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3 veces). Las capas org. comb. se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título.
- 15 *4-bromo-2-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno.* A una sol. de 4-bromo-2-ciclopropilfenol (240 mg, 1,13 mmol) en DMF (5 ml) se añaden Cs₂CO₃ (550 mg, 1,69 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,555 ml, 5,63 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 90 °C y se deja enfriar hasta t.a. Se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas org. combinadas se lavan con agua y con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 1:1) proporciona el producto del título.
- 20 *2-(3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de terc-butilo.* Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 4-bromo-2-ciclopropil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (144 mg, 0,488 mmol), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 2,20 ml, 1,10 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol) y Q-Phos (23 mg, 0,049 mmol) en dioxano (3,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 85 °C. La purificación por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 50:50) proporciona el producto del título.
- 25 *Ácido 2-(3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético.* Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de terc-butilo (30 mg, 0,091 mmol) en HCOOH (0,80 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. CL-EM: t_R = 0,77 (condiciones 4).
- 30 *2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de terc-butilo.* Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometoxi)benceno (300 mg, 1,18 mmol), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 3,40 ml, 1,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (54 mg, 0,059 mmol) y Q-Phos (56 mg, 0,118 mmol) en dioxano (3,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 85 °C. La purificación por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 100:0) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,02 (condiciones 4).
- 35 *Ácido 2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acético.* Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de terc-butilo (32 mg, 0,11 mmol) en HCOOH (0,80 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. CL-EM: t_R = 0,77 (condiciones 4).
- 40 *4-bromo-2-etil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno.* A una sol. de 4-bromo-2-etilfenol (300 mg, 1,49 mmol) en DMF (3 ml) se añade Cs₂CO₃ (632 mg, 1,94 mmol). La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,215 ml, 1,49 mmol). La mezcla se agita durante 90 min, calentando al mismo tiempo hasta t.a. Se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas org. combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida para obtener el producto crudo del título. CL-EM: t_R = 0,99 (condiciones 3).
- 45 *2-(3-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de terc-butilo.* Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 4-bromo-2-etil-1-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (100 mg, 0,353 mmol), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,40 ml, 0,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,018 mmol) y X-Phos (17 mg, 0,035 mmol) en dioxano (3,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 85 °C. La purificación por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 80:20) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,02 (condiciones 4).
- 50 *Ácido 2-(3-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético.* Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3-etil-4-(trifluorometoxi)fenil)acetato de terc-butilo (86 mg, 0,27 mmol) en HCOOH (2,0 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. CL-EM: t_R = 0,77 (condiciones 4).
- 55 *5-bromo-1,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno.* A una sol. de 4-bromo-2,6-xilenol (300 mg, 1,49 mmol, 1 eq.) en DMF (3 ml) se añade Cs₂CO₃ (632 mg, 1,94 mmol). La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,215 ml, 1,49 mmol). La mezcla se agita de un día para el otro, calentando al mismo tiempo hasta t.a. Se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc (3 veces). Las capas org. combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y los disolventes se retiran a presión reducida. La purificación del producto crudo por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 100:0) proporciona el producto del título.

5 *2-(3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de terc-butilo*. Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 5-bromo-1,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (100 mg, 0,353 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 1,40 ml, 0,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (16 mg, 0,018 mmol) y X-Phos (17 mg, 0,035 mmol) en dioxano (3,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 85 °C. La purificación por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 80:20) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 1,01 (condiciones 4).

Ácido 2-(3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acético. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acetato de *terc*-butilo (96 mg, 0,30 mmol) en HCOOH (2,2 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. CL-EM: t_R = 0,76 (condiciones 4).

10 *2-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)acetato de terc-butilo*. Preparado según el procedimiento general 6, a partir de 5-bromo-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (334 mg, 1,17 mmol), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)zinc(II) (0,5 M en Et₂O, 3,40 ml, 1,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (54 mg, 0,058 mmol) y X-Phos (56 mg, 0,117 mmol) en dioxano (3,0 ml). La reacción finaliza al día siguiente a 85 °C. La purificación por FC automática (Combiflash, EtOAc/heptano 0:100 → 80:20) proporciona el producto del título. CL-EM: t_R = 0,97 (condiciones 4).

15 *Ácido 2-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)acético*. Preparado según el *procedimiento general 7*, a partir de 2-(5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)acetato de *terc*-butilo (92 mg, 0,30 mmol) en HCOOH (2,2 ml). La reacción finaliza transcurridas 2,5 h a t.a. CL-EM: t_R = 0,70 (condiciones 4).

Los siguientes ejemplos se prepararon según el procedimiento general 3, a partir de los ácidos carboxílicos y aminopirazoles adecuados:

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
397	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-acetamida	0,90 min; 472,01; condiciones 3
398	2-(4-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,97 min; 481,76; condiciones 3
399	N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,88 min; 448,06; condiciones 3
400	2-(4- <i>terc</i> -butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,90 min; 392,18; condiciones 3
401	N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida	0,88 min; 378,16; condiciones 3
402	N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida	0,90 min; 444,07; condiciones 3
403	2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-3-trifluorometil-fenil]-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,71 min; 451,04; condiciones 4
404	2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-3-trifluorometil-fenil]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida	0,82 min; 460,99; condiciones 4
405	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-acetamida	0,78 min; 444,10; condiciones 4
406	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,80 min; 456,01; condiciones 4
407	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida	0,78 min; 416,10; condiciones 4
408	N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,84 min; 473,76; condiciones 4
409	N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,83 min; 473,89; condiciones 4
410	N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida	0,83 min; 433,94; condiciones 4
411	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,80 min; 444,07; condiciones 4
412	N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,85 min; 462,03; condiciones 4
413	N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,84 min; 461,97; condiciones 4
414	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,79 min; 444,05; condiciones 4

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	CL-EM (t _R ; MH ⁺ ; condiciones)
415	N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,84 min; 462,05; condiciones 4
416	N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida	0,82 min; 461,94; condiciones 4
417	N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-acetamida	0,75 min; 431,04; condiciones 4
418	N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-acetamida	0,80 min; 448,93; condiciones 4
419	N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-acetamida	0,79 min; 449,01; condiciones 4
420	N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-acetamida	0,82 min; 461,98; condiciones 4
421	N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-acetamida	0,81 min; 462,03; condiciones 4

Procedimientos *in vitro* - Medición del flujo de los canales de calcio por medio de ensayos FLIPR.

Se someten a ensayo células HEK293 que expresan de manera recombinante la subunidad de los canales de calcio de tipo T dependientes del voltaje alfa-1G (Cav3.2) o la subunidad de los canales de calcio de tipo L dependientes del voltaje alfa-1C (Cav1.2) para determinaciones del flujo de calcio, usando el tinte indicador de calcio Fluo-4-AM (Molecular Devices) y la tecnología FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices) (Xie X, Van Deusen AL, Vitko I, Babu DA, Davies LA, Huynh N, Cheng H, Yang N, Barrett PQ, Perez-Reyes E. Validation of high throughput screening assays against three subtypes of Ca(v)3 T-type channels using molecular and pharmacologic approaches. *Assay and Drug Development Technologies* 2007, 5(2), 191-203). Se mantienen las células HEK293 que expresan de manera recombinante Cav3.2 en medio de crecimiento DMEM (Life Technologies) suplementado con el 10 % de Suero Bovino Fetal (FBS por sus siglas en inglés), 100 U/ml de penicilina (Life Technologies), 100 µg/ml de estreptomina (Life Technologies) y 1 mg/ml de G418 (Life Technologies). Las células HEK293 que expresan de manera recombinante Cav1.2 se mantienen en medio de crecimiento DMEM (Life technologies) suplementado con el 10 % de FBS, 0,1 mg/ml de G418 (Life Technologies), 0,1 mg/ml de higromicina (Life Technologies) y 40 µg/ml de zeocina (Life Technologies).

Las células se lavan una vez con PBS, después se disocian en el 0,25 % de tripsina/EDTA (Life Technologies) y se siembran en placas de 384 pocillos, de color negro y fondo transparente, revestidas con poli-D-lisina (BD Biosciences) a una densidad de 30.000 células/pocillo. Las placas sembradas se incuban de un día para el otro a 37 °C.

Inmediatamente antes de llevar a cabo el ensayo, se retira el medio y las células se tratan durante 1 hora a 37 °C con tampón de carga que contiene HBSS 1X (137 mM de NaCl; 5,4 mM de KCl; 0,25 mM de Na₂HPO₄; 1,3 mM de CaCl₂; 0,4 mM MgSO₄; 0,5 mM de MgCl₂; 0,4 mM de KH₂PO₄, pH 7,4), 0,375 g/l de NaHCO₃, 20 mM de HEPES, suplementado con 3 µM de Fluo-4-AM y el 0,15 % de Pluronic (Life Technologies). A continuación, las células se lavan tres veces con tampón de ensayo (HBSS 1X; 0,375 g/l de NaHCO₃; 20 mM de HEPES; 1 % de FBS; pH 7,4) y se dejan reposar en 50 µl de tampón de lavado durante 30 minutos.

Se preparan las soluciones madre de los compuestos de ensayo hasta una concentración de 10 mM en DMSO. Para el ensayo de Cav3.2, se preparan diluciones en serie de los compuestos en tampón de TEAC (100 mM de cloruro de tetraetilamonio; 20 mM de HEPES; 2,5 mM de CaCl₂; 5 mM de KCl; 1 mM de MgCl₂; 1 % de FBS; pH 7,2), para el ensayo de Cav1.2, se preparan diluciones en serie en tampón de ensayo. Los compuestos de ensayo se añaden a las células para obtener un intervalo de diluciones triples, de 10 µM a 0,05 nM. Los compuestos se incuban con las células durante 3 minutos y se estimula la introducción de Ca₂₊ mediante la adición de CaCl₂ hasta una concentración final de 10 mM (ensayo Cav3.2) o la adición de KCl hasta una concentración final de 20 mM (ensayo de Cav1.2). Se registra la cinética del incremento de la fluorescencia para cada pocillo y se usa el área en la traza de fluorescencia para cada concentración de compuesto a fin de generar curvas de inhibición usando análisis de las curvas sigmoides de concentración-respuesta de regresión no lineal con software propio. Se calculan los valores de IC₅₀ y representan la concentración de compuesto requerida para inhibir el 50 % de la señal que se obtiene en presencia de vehículo, en lugar de compuesto de ensayo. De manera análoga, se han medido las actividades antagonistas (valores IC₅₀) de todos los compuestos ejemplificados para el canal de Cav3.1 y de Cav3.3. Las actividades antagonistas (valores IC₅₀) de todos los compuestos ejemplificados están en el intervalo de 0,3 a 1210 nM con respecto a Cav3.1; y en el intervalo de 0,8 a 1280 nM con respecto a Cav3.3.

En la siguiente tabla, se presentan los valores de IC₅₀ generados para el canal de Cav3.2.

ES 2 696 351 T3

Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)
1	14	107	338	213	31	319	66
2	4,1	108	322	214	164	320	99
3	12	109	22	215	599	321	91
4	82	110	14	216	269	322	856
5	20	111	1330	217	15	323	36
6	6,6	112	21	218	79	324	31
7	7,9	113	4,8	219	14	325	893
8	47	114	14	220	3,1	326	33
9	12	115	57	221	5,0	327	37
10	10	116	75	222	117	328	33
11	5,4	117	332	223	8,4	329	80
12	20	118	97	224	21	330	4,8
13	133	119	137	225	13	331	9,6
14	650	120	6,7	226	25	332	600
15	374	121	68	227	4,3	333	2790
16	10	122	19	228	44	334	21
17	12	123	1270	229	3,8	335	20
18	25	124	9,9	230	255	336	34
19	10	125	64	231	21	337	168
20	5,1	126	3,4	232	5,8	338	61
21	3,4	127	27	233	8,1	339	7,0
22	5,0	128	9,7	234	6	340	8,5
23	6,4	129	128	235	42	341	64
24	13	130	293	236	18	342	40
25	64	131	88	237	6,1	343	4,5
26	5,4	132	51	238	32	344	52
27	61	133	191	239	2,4	345	34
28	8,0	134	428	240	11	346	159
29	25	135	247	241	34	347	85
30	8,6	136	1570	242	39	348	29
31	4,0	137	313	243	37	349	23
32	7,6	138	756	244	33	350	69
33	101	139	36	245	30	351	65
34	91	140	176	246	705	352	22
35	43	141	35	247	2590	353	30
36	160	142	185	248	1810	354	248
37	29	143	19	249	295	355	26
38	39	144	160	250	127	356	327
39	49	145	44	251	303	357	34
40	16	146	136	252	56	358	20
41	38	147	13	253	57	359	212
42	19	148	7,6	254	100	360	360
43	82	149	85	255	52	361	80
44	372	150	682	256	251	362	117
45	33	151	649	257	76	363	51
46	26	152	1160	258	934	364	62
47	37	153	21	259	4,1	365	18
48	138	154	78	260	3,1	366	147
49	9,2	155	70	261	15	367	10
50	11	156	179	262	155	368	301
51	16	157	34	263	97	369	64
52	2,6	158	11	264	5,4	370	578
53	6,7	159	1180	265	15	371	13
54	28	160	29	266	6,6	372	38
55	33	161	258	267	90	373	349
56	46	162	64	268	35	374	107
57	14	163	345	269	162	375	9,9
58	285	164	568	270	51	376	20
59	136	165	13	271	3,4	377	25
60	4,7	166	86	272	7,5	378	249
61	3,4	167	21	273	35	379	658
62	3,8	168	113	274	133	380	214

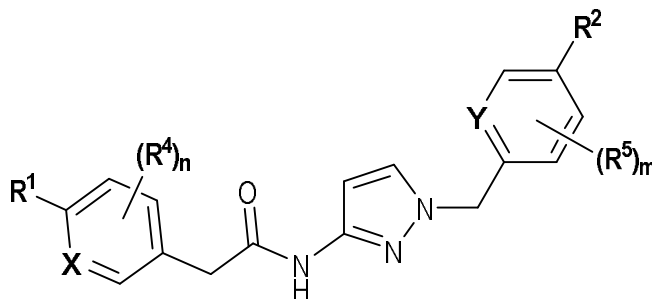
ES 2 696 351 T3

(continuación)

Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)	Ejemplo	IC50 (nM)
63	38	169	104	275	14	381	54
64	80	170	191	276	188	382	114
65	74	171	980	277	15	383	36
66	19	172	15	278	18	384	128
67	3,4	173	188	279	275	385	44
68	4,8	174	319	280	138	386	69
69	16	175	17	281	21	387	122
70	11	176	67	282	12	388	30
71	60	177	18	283	9,5	389	506
72	46	178	99	284	3070	390	47
73	7,9	179	2500	285	208	391	2,1
74	14	180	33	286	393	392	101
75	5,2	181	272	287	9480	393	51
76	6,1	182	65	288	4,7	394	126
77	9,1	183	530	289	23	395	315
78	275	184	490	290	39	396	369
79	218	185	7,7	291	80	397	44
80	92	186	41	292	6,5	398	39
81	131	187	15	293	6,6	399	60
82	33	188	60	294	22	400	49
83	26	189	88	295	308	401	126
84	18	190	21	296	17	402	106
85	301	191	93	297	20	403	97
86	140	192	133	298	43	404	14
87	157	193	78	299	37	405	18
88	109	194	61	300	7,5	406	15
89	61	195	47	301	71	407	25
90	75	196	176	302	39	408	8,5
91	23	197	54	303	51	409	43
92	48	198	16	304	118	410	17
93	39	199	74	305	29	411	7,8
94	8,3	200	67	306	17	412	5,3
95	99	201	30	307	42	413	30
96	53	202	16	308	263	414	6,4
97	31	203	1260	309	27	415	4,9
98	38	204	79	310	13	416	17
99	48	205	288	311	81	417	37
100	60	206	50	312	10	418	94
101	925	207	5,3	313	45	419	9430
102	7050	208	88	314	32	420	8,7
103	145	209	53	315	240	421	41
104	4520	210	8,0	316	36		
105	31	211	3,1	317	56		
106	15	212	35	318	378		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

X representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo;

• **R¹** representa

- alquilo(C₂₋₆);
- alquilo(C₂₋₄) monosustituido con ciano o alcoxi(C₁₋₃);
- fluoroalquilo(C₁₋₄);
- fluoroalcoxi(C₁₋₃);
- pentafluoro-sulfanilo;
- cicloalquilo(C₃₋₆)-**L¹**- en el que

- dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃) o disustituido con flúor o trisustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente seleccionado entre alquilo(C₁₋₃) y ciano; y
- el conector **L¹** representa un enlace directo, alquileno(C₁₋₂), oxígeno o alquilen(C₁₋₂)-oxi;

- heteroarilo de 5 o 6 elementos, de manera independiente, opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃);
- -NR¹¹R¹², en el que

- R¹¹ y R¹² independientemente representan hidrógeno, alquilo(C₁₋₃), fluoroalquilo(C₂₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆), cicloalquilo(C₃₋₆) monosustituido o disustituido con flúor, cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₃);
- o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 elementos opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor; un grupo 2-oxo-pirrolidinilo o un grupo morfolinilo;

y (**R⁴**)_n representa uno o dos sustituyentes opcionales independientemente seleccionados entre alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), halógeno y ciano;

• o **R¹** junto con (**R⁴**)_n forman un anillo no aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina; en el que dicho anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno; en el que dicho anillo no aromático de 5 o 6 elementos fusionado está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituido con oxo o alquilo(C₁₋₃); disustituido con alquilo(C₁₋₃); o di-, tri- o tetra-sustituido en el que un sustituyente es oxo y los demás son alquilo(C₁₋₃);

• o **R¹** junto con (**R⁴**)_n forman un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina; en el que dicho anillo de 5 o 6 elementos opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, en el que dicho anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituido o disustituido en el que los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆), fluoroalquilo(C₁) o ciano;

• o **R¹** representa metilo o halógeno; y (**R⁴**)_n representa un sustituyente seleccionado de fluoroalcoxi(C₁₋₃) que está **unido** al anillo fenilo/piridinilo en la posición *orto* o *meta* por el punto de unión del grupo -CH₂-CO-NH-;

Y representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo; y

R² representa alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), cicloalquil(C₃₋₆)-oxi, fluoroalquilo(C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₃), halógeno, ciano, o -NR²¹R²², en el que R²¹ y R²², de manera independiente, representan

hidrógeno o alquilo(C₁₋₃), o R²¹ y R²², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 elementos opcionalmente monosustituido o disustituido con flúor o un grupo morfolinilo;

y

5 (R⁵)_m representa uno o dos sustituyentes opcionales independientemente seleccionados entre alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, fluoroalquilo(C₁₋₃) y fluoroalcoxi(C₁₋₃); o una sal de tal compuesto.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X representa un átomo de carbono del anillo; o una sal de tal compuesto.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R¹ representa

- 10
- alquilo(C₂₋₆);
 - alquilo(C₂₋₄) monosustituido con ciano o alcoxi(C₁₋₃);
 - fluoroalquilo(C₁₋₄);
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃);
 - pentafluoro-sulfanilo;
 - cicloalquilo(C₃₋₆)-L¹ en el que
- 15
- dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃), o disustituido con flúor o trisustituido con dos sustituyentes flúor y un sustituyente alquilo(C₁₋₃); y
 - el conector L¹ representa un enlace directo, alquilen(C₁₋₂), oxígeno o alquilen(C₁₋₂)-oxi;
- 20
- heteroarilo de 5 o 6 elementos seleccionado entre oxadiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridinilo; en el que dicho heteroarilo está, de manera independiente, opcionalmente monosustituido con alquilo(C₁₋₃); o
 - -NR¹¹R¹², en el que
- 25
- R¹¹ y R¹² independientemente representan hidrógeno, alquilo(C₁₋₃), fluoroalquilo(C₂₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆) cicloalquilo(C₃₋₆) monosustituido o disustituido con flúor, cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alquilo(C₂₋₃);
 - o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azetidínico o pirrolidinilo, ambos, de manera independiente, opcionalmente monosustituidos o disustituidos con flúor; o un grupo 2-oxo-pirrolidinilo;

y (R⁴)_n representa un sustituyente opcional seleccionado entre alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), halógeno y ciano;

- 30
- o R¹ junto con (R⁴)_n forman un anillo no aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema de anillo bicíclico; en el que dicho sistema de anillo bicíclico se selecciona entre 2,3-dihidro-benzooxazolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 2,3-dihidro-benzofuranilo; en el que dicha porción de anillo no aromático de 5 o 6 elementos de dicho sistema de anillo bicíclico está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituida con oxo; o di-, tri- o
- 35
- tetra-sustituida en el que un sustituyente es oxo y los demás son alquilo(C₁₋₃);
 - o R¹ junto con (R⁴)_n forman un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema bicíclico de anillos aromáticos seleccionado entre pirrolo[2,3-b]piridinilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, benzoimidazolilo y quinolinilo; en el que dicha porción de anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado de dicho sistema bicíclico de anillos aromáticos está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituida o disustituida en el que los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆), fluoroalquilo(C₁) o ciano;
- 40
- o R¹ representa metilo o halógeno; y (R⁴)_n representa un sustituyente seleccionado de fluoroalcoxi(C₁₋₃) que está unido al anillo fenilo/piridinilo en la posición *orto* o *meta* por el punto de unión del grupo -CH₂-CO-NH-;

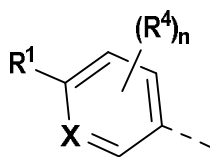
o una sal de tal compuesto.

45 4. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que R¹ representa

- 50
- alquilo(C₂₋₆);
 - fluoroalquilo(C₁₋₄);
 - fluoroalcoxi(C₁₋₃);
 - cicloalquilo(C₃₋₆) en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) está monosustituido con flúor o fluoroalquilo(C₁₋₃), o disustituido con flúor; o
 - cicloalquil(C₃₋₆)-oxi- en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está disustituido con flúor;

y (R⁴)_n representa un sustituyente opcional seleccionado entre alquilo(C₁₋₄) o halógeno; o una sal de tal compuesto.

5. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el fragmento



representa 4-ciclopropil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-*terc*-butil-fenilo, 4-isobutil-fenilo, 4-(1-metoxi-etil)-fenilo, 4-(1-metil-ciclopropil)-fenilo, 4-(ciclopropil-metil)-fenilo, 4-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenilo, 4-(ciclopropil-oxi)-fenilo, 4-(azetidín-1-il)-fenilo, 4-(oxetan-3-il-oxi)-fenilo, 4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(ciclobutil-oxi)-fenilo, 4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenilo, 4-([1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilo, 4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenilo, 4-(3-fluoro-azetidín-1-il)-fenilo, 4-(1-ciano-ciclopropil)-fenilo, 4-(1-ciano-1-metil-etil)-fenilo, 4-(dietilamino)-fenilo, 4-(pentafluoro-sulfanil)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo, 4-((2-metoxietil)-metil-amino)-fenilo, 4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenilo, 4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenilo, 4-(oxetan-3-il-metoxi)-fenilo, 4-(pirazin-2-il)-fenilo, 4-(3-metil-pirazin-2-il)-fenilo, 4-(pirimidín-4-il)-fenilo, 4-(5-metil-pirimidín-4-il)-fenilo, 4-(pirimidín-2-il)-fenilo, 4-(pirimidín-5-il)-fenilo, 4-(piridín-4-il)-fenilo, 4-(piridín-3-il)-fenilo, 4-(piridín-2-il)-fenilo, 4-(3-fluoro-pirrolidín-1-il)-fenilo, 4-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-fenilo, 4-(2-oxo-pirrolidín-1-il)-fenilo, 4-(2-trifluorometil-ciclopropil)-fenilo, 4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenilo, 4-((3-fluoro-oxetan-3-il)-metoxi)-fenilo, 4-(3,3-difluoro-ciclobutil-oxi)-fenilo, 4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenilo, 4-((3,3-difluoro-ciclobutil)-metoxi)-fenilo, 4-((3,3-difluoro-1-metil-ciclobutil)-metoxi)-fenilo; 2-ciclopropil-piridín-5-ilo, 2-dimetilamino-piridín-5-ilo, 2-isopropil-piridín-5-ilo, 2-(etil-metil-amino)-piridín-5-ilo, 2-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piridín-5-ilo, 2-(pirrolidín-1-il)-piridín-5-ilo, 2-(ciclopropil-metil-amino)-piridín-5-ilo, 2-(3-fluoro-oxetan-3-il)-piridín-5-ilo, 2-(dietilamino)-piridín-5-ilo, 2-((2,2-difluoro-etil)-metil-amino)-piridín-5-ilo, 2-((2-metoxietil)-metil-amino)-piridín-5-ilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-5-ilo, 3-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridín-5-ilo, 3-fluoro-2-(pirrolidín-1-il)-piridín-5-ilo, 2-(3-fluoro-pirrolidín-1-il)-piridín-5-ilo, 2-((ciclopropilmetil)-metil-amino)-piridín-5-ilo, 2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridín-5-ilo, 2-(3-metoxi-oxetan-3-il)-piridín-5-ilo, 2-(3,3-difluoro-pirrolidín-1-il)-piridín-5-ilo; 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilo, 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-ilo, 3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 1,3,3-trimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,2-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo, 3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-5-ilo; 1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridín-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirrol[2,3-b]piridín-5-ilo, 1H-indol-5-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 1-etil-1H-indazol-5-ilo, 1-etil-1H-indazol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-6-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-5-ilo, 1,3-dimetil-1H-indol-6-ilo, 3-ciano-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-ilo, quinoxalin-6-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-metil-1H-benzoimidazol-6-ilo, quinolin-7-ilo; 4-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo o 4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenilo;

o una sal de tal compuesto.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

- **Y** representa un átomo de nitrógeno del anillo; y
 - **R²** representa alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₃), halógeno o ciano; y
 - **(R⁵)_m** representa un sustituyente opcional independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, fluoroalquilo(C₁₋₃) y fluoroalcoxi(C₁₋₃);
- o
- **Y** representa un átomo de carbono del anillo; y
 - **R²** representa alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), cicloalquil(C₃₋₆)-oxi, fluoroalquilo(C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), halógeno o ciano; y
 - **(R⁵)_m** representa uno o dos sustituyentes opcionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, fluoroalquilo(C₁₋₃) y fluoroalcoxi(C₁₋₃);

o una sal de tal compuesto.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

- **Y** representa un átomo de nitrógeno del anillo; y
 - **R²** representa alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₃), fluoroalcoxi(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃)-alcoxi(C₂₋₃), halógeno o ciano; y
 - **(R⁵)_m** representa un sustituyente opcional independientemente seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), halógeno, ciano, fluoroalquilo(C₁₋₃) y fluoroalcoxi(C₁₋₃);

o una sal de tal compuesto.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo;

- **R¹** representa

➤ alquilo(C₂₋₆);

➤ alquilo(C_{2,4}) monosustituido con ciano;

➤ fluoroalquilo(C_{1,4});

➤ cicloalquilo(C₃₋₆)-**L¹**- en el que

▪ dicho cicloalquilo(C₃₋₆) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno del anillo; en el que dicho cicloalquilo(C₃₋₆) no está sustituido o está monosustituido con flúor, alquilo(C₁₋₃), alcoxi(C₁₋₃), hidroxilo, ciano o fluoroalquilo(C₁₋₃), o disustituido con flúor; y

▪ el conector **L¹** representa un enlace directo o alquileo(C_{1,2}); o

➤ heteroarilo de 5 o 6 elementos, de manera independiente, opcionalmente monosustituido con alquilo(C_{1,3}); y **(R⁴)_n** representa uno o dos sustituyentes opcionales independientemente seleccionados entre alquilo(C_{1,4}), cicloalquilo(C₃₋₆) fluoroalquilo(C_{1,3}), halógeno y ciano;

• o **R¹** junto con **(R⁴)_n** forman un anillo aromático de 5 o 6 elementos que está fusionado al anillo fenilo/piridina para formar un sistema bicíclico de anillos aromáticos, seleccionado entre indolilo, indazolilo y quinolinilo; en el que dicha porción de anillo aromático de 5 o 6 elementos fusionado de dicho sistema bicíclico de anillos aromáticos está, de manera independiente, a su vez opcionalmente monosustituida o disustituida en el que los sustituyentes se seleccionan, de manera independiente, entre alquilo(C₁₋₃), cicloalquilo(C₃₋₆), fluoroalquilo(C₁) o ciano;

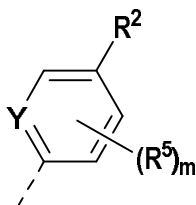
Y representa un átomo de carbono del anillo o de nitrógeno del anillo; y

R² representa alquilo(C_{1,4}), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C_{1,4}), cicloalquil(C₃₋₆)-oxi, fluoroalquilo(C_{1,3}), fluoroalcoxi(C_{1,3}), halógeno o ciano;

y

(R⁵)_m representa uno o dos sustituyentes opcionales independientemente seleccionados entre alquilo(C_{1,4}), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C_{1,4}), halógeno, ciano, fluoroalquilo(C_{1,3}) y fluoroalcoxi(C_{1,3}); o una sal de tal compuesto.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el fragmento



representa 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 4-fluoro-3-ciano-fenilo, 4-fluoro-3,5-dimetilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluoro-4-metoxi-fenilo, 4-ciano-3,5-difluoro-fenilo, 4-metoxifenilo, 4-cianofenilo, 4-ciclopropil-fenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 4-*tert*-butil-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-(ciclopropil-oxi)-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometoxi-fenilo; 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-bromo-piridin-2-ilo, 5-ciano-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 5-etil-piridin-2-ilo, 5-metoxi-piridin-2-ilo, 6-cloro-5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-ciclopropil-piridin-2-ilo, 6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-fluoro-piridin-2-ilo, 6-cloro-5-ciano-piridin-2-ilo, 5-cloro-6-ciano-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-metil-piridin-2-ilo, 5-ciano-4-metil-piridin-2-ilo, 6-ciano-5-metil-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-isobutil-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-metoxi-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-isopropoxi-piridin-2-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-ilo, 5-ciano-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-ilo, 5-isobutil-piridin-2-ilo, 5-isopropoxi-piridin-2-ilo, 5-dimetilamino-piridin-2-ilo, 4-ciclopropil-5-ciano-piridin-2-ilo, 5-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilo o 5-(3-fluoropirrolidin-1-il)-piridin-2-ilo; o una sal de tal compuesto.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

N-[1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-cloro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;

- 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-etil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 5 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-isopropil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-*terc*-butil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-difluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 10 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3,5-dimetil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 15 N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,5-difluoro-4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-metoxi-3-trifluorometil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 20 2-(4-dimetilamino-fenil)-N-[1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-etil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-fluoro-3-metil-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 25 N-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida;
 2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-N-[1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-cloro-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 30 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 2-[4-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-fenil]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 2-[4-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-fenil]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[4-(3,3-difluoro-azetidin-1-il)-fenil]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 35 2-(4-azetidin-1-il-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-azetidin-1-il-fenil)-N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-azetidin-1-il-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 40 2-(4-azetidin-1-il-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-azetidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 2-(4-ciclopropoxi-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-ciclopropoxi-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 45 2-(4-ciclopropoxi-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 50 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-azetidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 2-[4-(3-fluoro-azetidin-1-il)-fenil]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 55 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-piridin-2-il-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-piridin-3-il-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-piridin-4-il-fenil)-acetamida;
 60 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(5-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-acetamida;
 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(5-bromo-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 65 N-[1-(5-ciclopropil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;

N-[1-(5-isobutil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(6-azetidín-1-il-piridin-3-il)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(5-etil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-isopropoxi-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 5 N-[1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(6-cloro-5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-dietilamino-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-dietilamino-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 10 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dietilamino-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-6-etil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 15 2-(6-dietilamino-piridin-3-il)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-fenil]-acetamida;
 20 N-[1-(5-ciano-6-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 2-[6-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[6-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 25 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isobutil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-cloro-5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 30 2-(4-ciclopropilmetil-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 2-[6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[6-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[6-(ciclopropil(metil)amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 35 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(etil-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il]-acetamida;
 40 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridin-3-il]-acetamida;
 2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-acetamida;
 2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[6-(ciclopropilmetil-metil-amino)-piridin-3-il]-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 45 2-(6-dietilamino-piridin-3-il)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciclopropoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutoxi-fenil)-acetamida;
 2-(4-ciclobutoxi-fenil)-N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 50 2-(4-ciclobutoxi-fenil)-N-[1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-ciclobutoxi-fenil)-N-[1-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-quinolin-7-il-acetamida;
 55 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1H-indol-6-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-il)-acetamida;
 N-[1-(6-cloro-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-acetamida;
 60 N-[1-(4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
 65 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-6-il)-acetamida;

- N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-idroxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 5 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((R)-1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
 10 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-acetamida;
 15 N-[1-(4-bromo-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-dimetilamino-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 20 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
 25 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;
 N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 30 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-fluoro-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 35 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;
 40 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 45 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
 50 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-1-metil-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 55 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-6-il)-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 60 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metil-oxetan-3-il)-fenil]-acetamida;
 65 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-acetamida;

- N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-3-trifluorometil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-ciclobutil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 5 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-isopropil-1-metil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-6-il)-acetamida;
 N-(1-(3-ciano-4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil)acetamida;
 10 2-[4-(ciano-dimetil-metil)-fenil]-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-(1-((5-cianopiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)fenil)acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 15 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(5-fluoro-6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
 20 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(6-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-fenil]-N-[1-(3-ciano-4-fluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1-etil-1H-indazol-5-il)-acetamida;
 25 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-3,5-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 30 N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-metil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-metil-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida; y
 35 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((1S*,2S*)-2-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;

o una sal de tal compuesto.

11. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-metoxi-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-6-difluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 40 N-[1-(5-ciano-4-difluorometil-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3,3-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-6-il)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-croman-7-il)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 2-[4-(1-ciano-3,3-difluoro-ciclobutil)-fenil]-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 45 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 2-(3-ciano-4-isobutil-fenil)-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-(3-ciano-4-isobutil-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(5-azetidín-1-il-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 2-(4-isopropil-fenil)-N-[1-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 50 N-[1-(5-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-acetamida;
 2-(4-ciclopropilmetoxi-3-trifluorometoxi-fenil)-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 2-(4-*terc*-butil-fenil)-N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 55 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropil-fenil)-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(1-trifluorometil-ciclopropil)-fenil]-acetamida;
 2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-3-trifluorometil-fenil]-N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 2-[4-(1-ciano-ciclopropil)-3-trifluorometil-fenil]-N-[1-(3,4-difluoro-bencil)-1H-pirazol-3-il]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-acetamida;
 60 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;

- 5 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metil-4-trifluorometoxi-fenil)-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3,5-dimetil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida;
 N-[1-(5-ciano-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-acetamida;
 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-acetamida;
 10 N-[1-(6-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-acetamida; y
 N-[1-(4-ciano-5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-[3-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-acetamida;

o una sal de tal compuesto.

12. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
 15

13. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

14. Un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de epilepsia, trastornos del sueño, alteraciones del sueño, dolor, trastornos neurológicos, trastornos cardiovasculares, cáncer, diabetes, neuropatía diabética, infertilidad y disfunción sexual.
 20

15. Uso de un compuesto de Fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de epilepsia, trastornos del sueño, alteraciones del sueño, dolor, trastornos neurológicos, trastornos cardiovasculares, cáncer, diabetes, neuropatía diabética, infertilidad y disfunción sexual.
 25