SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-124759- -00000-0000
Fecha: 2012-07-25 14:18:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: **DERIVADOS DE ÁCIDO 3-HETEROAROILAMINO-PROPIÓNICO SUSTITUIDOS CON OXÍGENO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 231/20, C07D 231/22, C07D 401/04, C07D 401/12, C07D 403/12, C07D 405/12, C07D 413/12, C07D 417/12, A61K 31/415, A61P 9/00, A61P 11/00, A61P 37/00, A61P 25/28, A61P 29/00, A61P 13/12**

71. SOLICITANTE: **SANOFI**

DOMICILIO: **54, rue de la Boétie, F-75008 Paris, FRANCIA**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-124759- -00000-0000
Fecha: 2012-07-25 14:18:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

o de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	X Patente de invención X Capítulo I	___ Patente de Modelo de Utilidad ___ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/EP2011/051038	Fecha	26/01/2011
Publicación Internacional No.	WO 2011/092187 A1	Fecha	04/08/2011

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

DERIVADOS DE ÁCIDO 3-HETEROAROILAMINO-PROPIÓNICO SUSTITUIDOS CON OXÍGENO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

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

5 (71) SOLICITANTE (S) ___ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
SANOFI			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	**54, rue de la Boétie**	No. TELÉFONO	
CIUDAD	**F-75008 Paris**	E-MAIL	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	**FRANCESA**
PAÍS DE RESIDENCIA	**FRANCIA**		

7 (72) INVENTOR (ES) complementaria — Para datos adicionales utilizar hoja de información

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	**RUF**	**SVEN**	**ALEMANA**
2.	**PERNERSTORFER**	**JOSEF**	**AUSTRIACA**
3.	**SADOWSKI**	**THORSTEN**	**ALEMANA**
4.	**HORSTICK**	**GEORG**	**ALEMANA**
5.	**SCHREUDER**	**HERMAN**	**HOLANDES**

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	**ALEMANIA**		**65926 Frankfurt am Main**	**c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH**
2.	**ALEMANIA**		**65926 Frankfurt am Main**	**c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
3.	**ALEMANIA**		**65926 Frankfurt am Main**	**c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH**
4.	**ALEMANIA**		**65926 Frankfurt am Main**	**c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH**
5.	**ALEMANIA**		**65926 Frankfurt am Main**	**c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH**

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ___ **REPRESENTANTE** X **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CASTELLANOS ABONDANO	**MARGARITA**	C.C . **39.779.654** T.P . **70.819**

DIRECCIÓN	**CALLE 94 A No. 7 A-09**	No. TELÉFONO	**7560770**
CIUDAD	**BOGOTA**	E-MAIL	**info@castellanosyco.co**
PAÍS	**COLOMBIA**	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD	X SI	___ NO	
	(33) PAÍS DE ORIGEN	**CÓDIGO PAÍS**	**(31) NÚMERO**	**(32) FECHA** (AAAA/MM/DD)
	1. OFICINA EUROPEA DE PATENTES	**EP**	**10305080.3**	**2010/01/26**
	2. ESTADOS UNIDOS	**US**	**61/309.119**	**2010/03/01**
	3.			

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

___ SI X NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

___ SI X NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

___ SI X NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	**Universidades públicas o privadas**	**Entidades sin ánimo de lucro**
___ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ___ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	___ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	___ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ___ Hoja de información complementaria. ___ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ___ SI X NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0063813, 12-0063816	Fecha: Junio 25 de 2012

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO – APODERADO 25 JUL. 2012

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. X Descripción — N° de folios: 231
2. X Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 14
3. __ Dibùjos y/o figuras — N° folios:
4. X Resumen.
5. ___ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ___ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. X Arte final 12 x 12.
8. X Anexo formato digital.

CD-R QUE CONTIENE LOS SIGUIENTES ARCHIVOS:

- **TEXTO EN ESPAÑOL DE LA DESCRIPCION, REIVINDICACIONES Y RESUMEN**
- **TEXTO DE LA PUBLICACION INTERNACIONAL**

Documentación Jurídica

9. X Poderes, si fuera el caso.
10. ___ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante
11. ___ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ___ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ___ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica
14. X Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ___ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ___Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. X Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

000003

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
___ Patente de invención ___ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4	(71) SOLICITANTE (S)			
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. 3. 4.				

5	DATOS DEL SOLICITANTE			
	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. 3. 4.				
	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2. 3. 4.				

6	(72) INVENTOR (ES)		
	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	BUNING	CHRISTIAN	ALEMANA
7.	OLPP	THOMAS	ALEMANA
8.	SCHEIPER	BODO	ALEMANA
9.	WIRTH	KLAUS	ALEMANA
10.			

7	DATOS INVENTOR (ES)			
	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH	65926 Frankfurt am Main		ALEMANIA
7.	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	65926 Frankfurt am Main		ALEMANIA
8.	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GMBH	65926 Frankfurt am Main		ALEMANIA
9.	c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	65926 Frankfurt am Main		ALEMANIA
10.				

9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.				

P2515
00000-1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0063813

Bogotá D.C., Junio 25 de 2012 - 11:14:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186250971	22/06/2012	11.760.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-124759- -00000-0000
Fecha: 2012-07-25 14:18:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0063816

Bogotá D.C., Junio 25 de 2012 - 11:14:09

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	186250971	22/06/2012	11.760.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICICIALES	30.000.00	120.000.00
				$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-124759- -00000-0000
Fecha: 2012-07-25 14:18:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

000006

Co

COLOMBIA

PODER

El (los)

SANOFI

Domiciliados en
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para obtener la protección para

con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan. Con relación a los derechos anteriormente mencionados o en defensa de estos

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales..

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy
en
por

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

SANOFI

Of
54 rue La Boétie, 75008 PARIS, France

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, obtain the protection for

which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; with regard to the above mentioned rights or in defense of the same.

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 20January 2012

in Paris

by
Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required)

Je soussigné Me Antoine BAILLY
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Mme Josiane MERLIER
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document

BAILLY TOMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS
PARIS

CASTELLANOS & Co.

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.co

COUR D'APPEL
PARIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Me BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

.....

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris*

.....

8. sous n° 24508

9. Sceau :

10. Signature

Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, la qualité en laquelle le signataire a agi et l'identité du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

000007

BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS
☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par M. Michaël FREDIER
Tel direct : 01 53 53 53 00 / Fax :01 53 53 53 01
Mail : mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICAT NOTARIAL

Je soussigné, Maître Antoine BAILLY, notaire soussigné de la Société Civile Professionnelle « BAILLY-POMMERY-CAURO » titulaire d'un Office Notarial à Paris (8ème) 30, rue la Boétie.

CERTIFIE ET ATTESTE QUE :

I. SANOFI est une Société Française immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de PARIS sous le N° 395 030 844 et dont le siège est sis à Paris (75008), 54 rue La Boétie, que celle-ci est valablement constituée conformément aux lois françaises.

II. Mme Josiane MERLIER est bien connue de moi et est la personne ayant signé le document ci-avant.

III. Mme Josiane MERLIER dispose en sa qualité de Directeur Administration Brevets, des pouvoirs de représentation suffisants et est dûment qualifiée pour signer et représenter la Société SANOFI pour l'objet du document ci-avant.

Fait à PARIS,
Le 11 avril 2012

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75008), 54 rue La Boétie, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a Dª Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. Dª Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administratión de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 11 de abril 2012

BAILLY POMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS D'UNE SCP
30, rue La Boétie - Paris 8e

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public

2. a été signé par Me BAILLY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le 12 AVR. 2012

7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris*

8. sous n° 24507

9. Sceau :

10. Signature :

Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

07:53 08.05.2012 Received DE919154

000008 FE

PATENT COOPERATION TREATY PCT/EP2011/051038

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

LÖWRICK, Oliver
K 801
c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Patents Germany
Industriepark Höchst, Geb. K 801
65926 Frankfurt
ALLEMAGNE

Date of mailing *(day/month/year)*
26 April 2012 (26.04.2012)

Applicant's or agent's file reference
DE2010/021

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2011/051038

International filing date *(day/month/year)*
26 January 2011 (26.01.2011)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
SANOFI
174 avenue de France
F-75013 Paris
France

State of Nationality: FR
State of Residence: FR
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
SANOFI
54, rue de la Boétie
F-75008 Paris
France

State of Nationality: FR
State of Residence: FR
Telephone No.:
Facsimile No.:
E-mail address:
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Blanc Veronique
e-mail pt05.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 05

000099

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 August 2011 (04.08.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/092187 A1

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/051038

(22) International Filing Date:
26 January 2011 (26.01.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10305080.3 26 January 2010 (26.01.2010) EP
61/309,119 1 March 2010 (01.03.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **RUF, Sven** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **PERNERSTORFER, Josef** [AT/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SADOWSKI, Thorsten** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HORSTICK, Georg** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHREUDER, Herman** [NL/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BUNING, Christian** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **OLPP, Thomas** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHEIPER, Bodo** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WIRTH, Klaus** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: **LÖWRICK, Oliver**; K 801, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

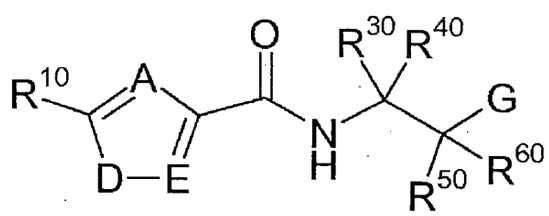
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: OXYGEN-SUBSTITUTED 3-HETEROAROYLAMINO-PROPIONIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



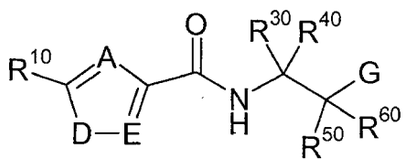
I

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula I, wherein A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} have the meanings indicated in the claims, which are valuable pharmaceutical active compounds. They are inhibitors of the protease cathepsin A, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, heart failure, renal diseases, liver diseases or inflammatory diseases, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use and pharmaceutical compositions comprising them.

WO 2011/092187 A1

Oxygen-substituted 3-heteroaroylamino-propionic acid derivatives and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to compounds of the formula I,



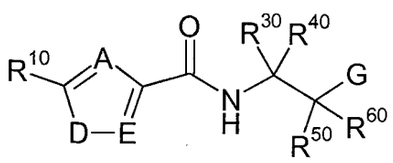
I

wherein A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} have the meanings indicated below, which are valuable pharmaceutical active compounds. They are inhibitors of the protease cathepsin A, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, heart failure, renal diseases, liver diseases or inflammatory diseases, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use and pharmaceutical compositions comprising them.

Cathepsin A (EC = 3.4.16.5; gene symbol CTSA) is a protease also known as lysosomal carboxypeptidase A or protective protein. It belongs to a family of serine carboxypeptidases which contains only two other mammalian representatives, retinoid-inducible serine carboxypeptidase and vitellogenic carboxypeptidase-like protein. Within the cell cathepsin A resides in lysosomes where it forms a high molecular weight complex with beta-galactosidase and neuraminidase. The interaction of cathepsin A with these glycosidases is essential for their correct routing to the lysosome and protects them from intralysosomal proteolysis. A deficiency of cathepsin A resulting from various mutations in the ctsa gene leads to a secondary deficiency of beta-galactosidase and neuraminidase that is manifest as the autosomal recessive lysosomal storage disorder galactosialidosis (cf. A. d'Azzo et al., in "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", vol. 2 (1995), 2835-2837). The majority of identified mutations in ctsa are missense mutations affecting the folding or the stability of the protein. None of them was shown to occur in the active site of the enzyme (G. Rudenko et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 621-625). Accordingly, the

Claims

1. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them,



I

wherein

A is chosen from the series consisting of C(R^1) and N;

D is chosen from the series consisting of N(R^2), O and S;

E is chosen from the series consisting of C(R^3) and N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)-, NC- and tetrazol-5-yl;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, Ar, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;

R^2 is chosen from the series consisting of (C_1-C_7)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;

R^{10} is chosen from the series consisting of R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O-;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, (C_3-C_7)-cycloalkyl, Ar and Het^3;

R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, R^{15} and Ar;

R^{14} is (C_1-C_{10})-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, (C_3-C_7)-cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-C(O)-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)N-C(O)-, Het^1-C(O)-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-NH- and (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-;

R^{15} is (C_1-C_6)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting halogen, HO- and (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R^{16} is (C_1-C_6)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-;

R^{30} is chosen from the series consisting of R^{31}, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^{31} is (C_1-C_{10})-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_3-C_7)-cycloalkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di$((C_1-C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, (C_1-C_6)-alkyl-NH-

, di((C1-C6)-alkyl)N-, Het1, (C1-C4)-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, (C1-C4)-alkyl-S(O)2-NH- and NC-;

R33 is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C1-C6)-alkyl, (C3-C7)-cycloalkyl, HO-, (C1-C6)-alkyl-O-, (C1-C6)-alkyl-S(O)m-, H2N-S(O)2-, (C1-C4)-alkyl-NH-S(O)2-, di((C1-C4)-alkyl)N-S(O)2- and NC-;

R40 is chosen from the series consisting of hydrogen and (C1-C4)-alkyl;

or R30 and R40 together are (CH2)x which is optionally substituted by one or more identical or different (C1-C4)-alkyl substituents, wherein x is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R50 is chosen from the series consisting of hydrogen, (C1-C6)-alkyl, HO- and (C1-C6)-alkyl-O-;

R60 is chosen from the series consisting of hydrogen and (C1-C6)-alkyl;

or R50 and R60 together are (CH2)y which is optionally substituted by one or more identical or different (C1-C4)-alkyl substituents, wherein y is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R71 is chosen from the series consisting of hydrogen and (C1-C8)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting (C1-C6)-alkyl-O- and (C1-C6)-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$-cycloalkyl, $-CH_2\text{-}(CH_2)_b\text{-}(C_3\text{-}C_6)$-cycloalkyl, Het^4 and $\text{-}(CH_2)_b\text{-}Het^4$, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O- and $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, $N((C_1\text{-}C_4)\text{-alkyl})_2$ and b is 0, 1 or 2;

R^{73} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl;

or

R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle, which contain optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-;

Ar, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $\text{-O-}CH_2\text{-O-}$, $\text{-O-}CF_2\text{-O-}$, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, $H_2N\text{-}S(O)_2$- and NC-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two identical or different further ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, oxo and NC-;

Het^2 is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded and optionally one further ring

heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-;

Het^3, independently of each other group Het^3, is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo;

Het^4, independently of each other group Het^4, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, oxo and NC-;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$ groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

2. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in claim 1, wherein E is N.

3. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 and 2, wherein D is $N(R^2)$.

4. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 3, wherein
A is chosen from the series consisting of $C(R^1)$ and N;
D is $N(R^2)$;
E is N;
R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;
R^2 is $Ar\text{-}C_sH_{2s}\text{-}$, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2.

5. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 4, wherein R^{10} is $R^{11}\text{-O-}$.

6. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 5, wherein R^{30} is $R^{32}\text{-}C_uH_{2u}\text{-}$ wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1.

7. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 6, wherein
G is chosen from the series consisting of $R^{71}\text{-O-C(O)-}$ and $R^{72}\text{-N}(R^{73})\text{-C(O)-}$;

R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;
R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, (C_1-C_6)-alkyl-NH-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1 and NC-;
R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and pyridinyl which all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;
R^{40} is hydrogen;
R^{50} is hydrogen;
R^{60} is hydrogen.

8. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 7, wherein

A is chosen from the series consisting of C(R^1) and N;

D is N(R^2);

E is chosen from the series consisting of C(R^3) and N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO- and (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R^2 is chosen from the series consisting of $(C_1\text{-}C_7)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl and $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-;

R^{10} is chosen from the series consisting of R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O-;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl and Het^3;

R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, R^{15} and Ar;

R^{14} is $(C_1\text{-}C_{10})$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-NH-C(O)-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-;

R^{15} is $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl;

R^{16} is $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of HO- and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-;

R^{30} is chosen from the series consisting of $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-

C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-S(O)$_2$-, H_2N-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-S(O)$_2$- and NC-;

R^{40} is hydrogen;

R^{50} is chosen from the series consisting of hydrogen and HO-;

R^{60} is hydrogen;

R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_8)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting (C_1-C_6)-alkyl-O- and (C_1-C_6)-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} and R^{73} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

Ar, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two identical or different further ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, oxo and NC-;

Het^2 is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-;

Het^3, independently of each other group Het^3, is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and oxo;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$ groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents;

9. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 8, wherein

A is $C(R^1)$;

D is $N(R^2)$;

E is N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-$N(R^{73})$-C(O)-;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^2 is Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is 0;

R^{10} is R^{11}-O-;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{14};

R^{14} is (C_1-C_{10})-alkyl which is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C_3-C_7)-cycloalkyl, Ar, Het^1, di$((C_1-C_4)$-alkyl)N- and Het^1-C(O)-;

R^{16} is (C_1-C_6)-alkyl which is optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring

heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, di($(C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1 and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and pyridinyl which all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

R^{40} is hydrogen;

R^{50} is hydrogen;

R^{60} is hydrogen;

R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1\text{-}C_8)$-alkyl which is optionally substituted by one substituent chosen from the series consisting $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O- and $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} and R^{73} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1\text{-}C_2)$-alkyl;

Ar is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle are all optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen

atom via which Het^1 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, (C_1-C_4)-alkyl, HO- and oxo;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s} and C_uH_{2u} groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

10. A compound of the formula I, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 9, chosen from

3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid,

3-(3-tert-Butoxy-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

(S)-3-[(5-Methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid,

3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,

3-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid,

3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid,

3-[(5-Methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid,

3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionic acid,

(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(2-methanesulfonyl-phenyl)-1H)-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,

3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid,

(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

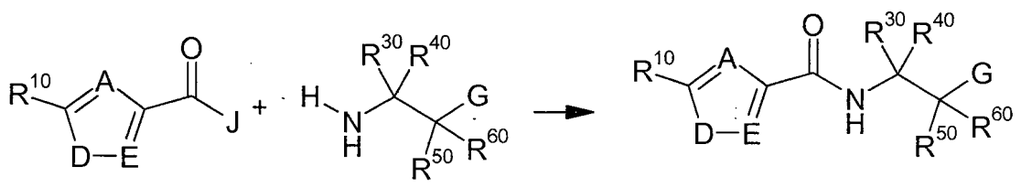
(S)-3-{[5-(2-Cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-(2-ethyl-2-hydroxy-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid, and
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid.

11. A process for the preparation of a compound of the formula I or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically solvate of any of them as claimed in any

one or more of claims 1 to 10, comprising reacting a compound of the formula II with a compound of the formula III,



II III I

wherein the groups A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} in the compounds of the formulae II and III are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group, and the group J in the compound of the formula II is HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- or halogen.

12. A compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 10 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them for use as a pharmaceutical.

13. A pharmaceutical composition, which comprises at least one compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 10 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. Use of a compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 10 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them for the manufacture of a medicament for the treatment of heart failure, congestive heart failure, cardiomyopathy, myocardial infarction, left ventricular dysfunction, cardiac hypertrophy, valvular heart diseases, hypertension, atherosclerosis, peripheral arterial occlusive disease, restenosis, vasvular permeability disorders, treatment of edema, thrombosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal failure, cystic fibrosis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, immunological diseases, diabetic complications, fibrotic diseases, pain,

ischemia or reperfusion damage or neurodegenerative diseases, or for cardioprotection or renoprotection or as a diuretic (stand-alone treatment or in combination with established diuretics)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D231/20 C07D231/22 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12
C07D405/12 C07D413/12 C07D417/12 A61K31/415 A61P9/00
A61P11/00 A61P37/00 A61P25/28 A61P29/00 A61P13/12
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/080226 A2 (SANOFIS AVENTIS [FR]; NAZARE MARC [DE]; ZECH GERNOT [DE]; JUST MELITTA) 2 July 2009 (2009-07-02) cited in the application claims 1, 9, 11	1-14
A	JP 2005 145839 A (JAPAN SCIENCE & TECH AGENCY) 9 June 2005 (2005-06-09) cited in the application formula I	1-14
A	& DATABASE WPI Week 200542 Thomson Scientific, London, GB; AN 2005-410626 & JP 2005 145839 A (JAPAN SCI & TECHNOLOGY AGENCY) 9 June 2005 (2005-06-09) cited in the application * abstract	1-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 March 2011	18/03/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brandstetter, T

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051038

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2010/136493 A1 (NOVARTIS AG [CH]; COPPOLA GARY MARK [US]; IWAKI YUKI [US]; KARKI RAJES) 2 December 2010 (2010-12-02) examples 4-11, 5-57, 5-70 claims 1, 13, 16-19 -----	1,2,5-7, 11-14

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

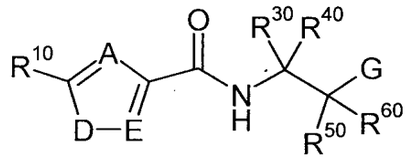
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/051038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009080226 A2	02-07-2009	EP 2238128 A2	13-10-2010
		US 2011021537 A1	27-01-2011
JP 2005145839 A	09-06-2005	NONE	
WO 2010136493 A1	02-12-2010	US 2010305131 A1	02-12-2010
		UY 32662 A	31-12-2010

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

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



I

en la que A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} tienen los significados que se indican a continuación, que son compuestos farmacéuticamente activos valiosos. Son inhibidores de la proteasa catepsina A, y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

La catepsina A (EC = 3,4,16,5; símbolo de gen CTSA) es una proteasa conocida también como carboxipeptidasa A lisosomal o proteína protectora. Pertenece a una familia de serina carboxipeptidasas que contiene sólo otros dos representantes en mamíferos, serina carboxipeptidasa inducible por retinoide y proteína de tipo carboxipeptidasa vitelogénica. Dentro de la célula, la catepsina A reside en lisosomas donde forma un complejo de alto peso molecular con beta-galactosidasa y neuraminidasa. La interacción de la catepsina A con estas glicosidasas es esencial para su encaminamiento correcto al lisosoma y las protege de la proteolisis dentro del lisosoma. Una deficiencia de catepsina A debida a diversas mutaciones en el gen ctsa conduce a una deficiencia secundaria de beta-galactosidasa y neuraminidasa que se manifiesta como el trastorno de almacenamiento lisosomal recesivo autosómico galactosialidosis (véase A. d'Azzo et al., en "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", vol. 2 (1995), 2835-2837). La mayoría de mutaciones identificadas en ctsa son mutaciones de sentido erróneo que afectan al plegamiento o la estabilidad de la proteína. Ninguna de ellas mostró tener lugar en el sitio activo de la enzima (G. Rudenko et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 621-625). Por consiguiente, el trastorno de almacenamiento lisosomal puede corregirse con mutantes de catepsina A catalíticamente inactivos (N. J. Galjart et al., J. Biol. Chem. 266 (1991), 14754-14762). Por lo tanto, la función estructural de la catepsina A se puede separar de su

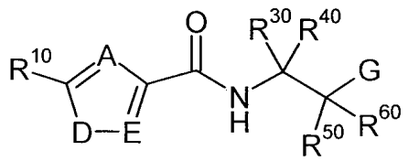
actividad catalítica. Esto también se subraya por la observación de que a diferencia de lo observado en ratones deficientes en el gen ctsa, los ratones que llevan una mutación de inactivación catalítica en el gen ctsa no desarrollan signos de la enfermedad humana galactosialidosis (R. J. Rottier et al., Hum. Mol. Genet. 7 (1998), 1787-1794; V. Seyrantepe et al., Circulation 117 (2008), 1973-1981).

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

Se ha demostrado la importancia de la catepsina A para la regulación de los niveles locales de bradicinina en modelos animales de hipertensión. La inhibición farmacológica de la actividad de la catepsina A aumentó los niveles renales de bradicinina e impidió el desarrollo de hipertensión inducida por sal (H. Ito et al., Br. J. Pharmacol. 126 (1999), 613-620). Esto también pudo conseguirse por oligonucleótidos antisentido que reprimían la expresión de catepsina A (I. Hajashi et al., Br. J. Pharmacol. 131 (2000), 820-826). Además de en la hipertensión, se han

REIVINDICACIONES

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



I

en el que

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

D se elige entre la serie que consiste en N(R^2), O y S;

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

G se elige entre la serie que consiste en R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)-, NC- y tetrazol-5-ilo;

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

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

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

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

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

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

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

R^{15} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil (C_1-C_6)-O-;

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

R^{30} se elige entre la serie que consiste en R^{31}, cicloalquilo (C_3-C_7), R^{32}-C_uH_{2u}- y Het^3-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^{31} es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_2$-NH- y NC-;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-;

R^{40} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

o R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, donde x es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R^{50} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), HO- y alquil

(C_1-C_6)-O-;

R^{60} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

o R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, donde y es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

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

R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), $-CH_2-(CH_2)_b$-cicloalquilo (C_3-C_6), Het^4 y $-(CH_2)_b-Het^4$, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo $(C_1-C_4))_2$ y b es 0, 1 ó 2;

R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

o

R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$- y NC-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en

halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^2 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Het^3, independientemente de cualquier otro grupo Het^3, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

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

3. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas

estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que D es $N(R^2)$.

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

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

D es $N(R^2)$;

E es N;

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);

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

5. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{10} es R^{11}-O-.

6. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}- donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1.

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

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

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

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

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

R^{40} es hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno;

R^{60} es hidrógeno.

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

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

D es N(R^2);

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

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

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

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

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

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

O-;

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

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

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

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

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

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

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

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

R^{40} es hidrógeno;

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

R^{60} es hidrógeno;

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

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

Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$- y NC-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^2 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Het^3, independientemente de cualquier otro grupo Het^3, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$, independientemente

entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

9. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

A es $C(R^1)$;

D es $N(R^2)$;

E es N;

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

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^2 es Ar-C_sH_{2s}-, donde s es 0;

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

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

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

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

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

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

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

R^{40} es hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno;

R^{60} es hidrógeno;

R^{71} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegidos entre la serie que consiste en alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-;

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

Ar se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo;

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s} y C_uH_{2u}, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

10. Un compuesto de la fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, elegido entre

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

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

amino}-propiónico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido (S)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-

amino}-3-o-tolil-propiónico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

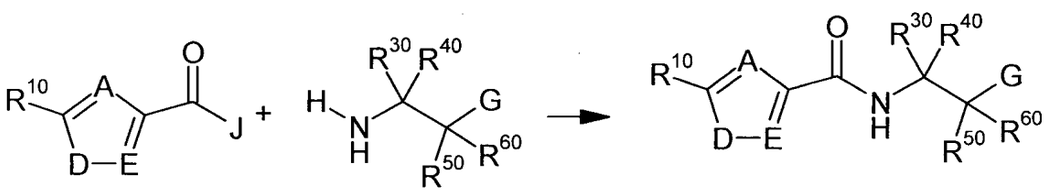
ácido (S)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,

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

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

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

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III,



II III I

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

12. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para su uso como un producto farmacéutico.

13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

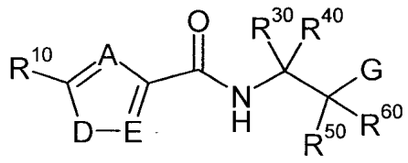
14. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, hipertrofia cardiaca, enfermedades cardiacas valvulares, hipertensión,

aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, reestenosis, trastornos de permeabilidad vascular, tratamiento de edema, trombosis, artritis reumatoide, osteoartritis, insuficiencia renal, fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas, enfermedades fibróticas, dolor, lesión de isquemia o reperfusión o enfermedades neurodegenerativas, o para cardioprotección o renoprotección o como un diurético (tratamiento individual o junto con diuréticos establecidos)

Resumen

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

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



I

en la que A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} tienen los significados indicados en las reivindicaciones, que son compuestos farmacéuticos activos valiosos. Son inhibidores de la proteasa catepsina A, y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha:	Recorrido:

Tipo de Radicación: Entrada: Salida: Traslado: Convenio:

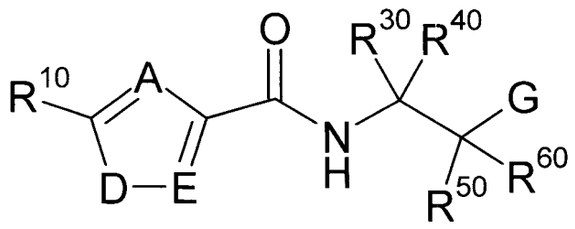
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Cons	Item
1			
2	12-124759-0		
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			

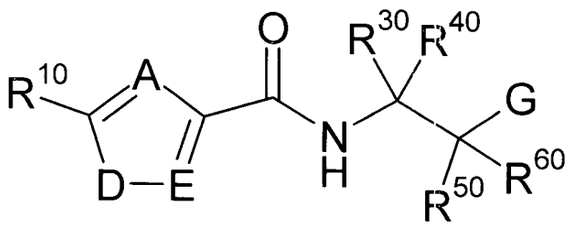
Item	Unidad de Conservación
X	CD
2	Disquetes
3	DVD
4	Fotos
5	Libro
6	Muestra Física
X	Otros
8	Planos
9	Periódico
10	Publicación Periódica
11	Sobre blanco tamaño carta
12	Sobre blanco tamaño oficio
13	Sobre de manila

Observaciones
Folio 48 Sobre

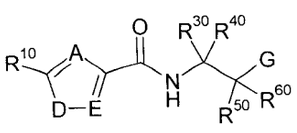
CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA



I



I



I

000050

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) Nº de solicitud:
(22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **SANOFI**

(72) Inventor(es) **RUF, Sven; PERNERSTORFER, Josef; SADOWSKI, Thorsten; HORSTICK, Georg; SCHREUDER, Herman; BUNING, Christian; OLPP, Thomas; SCHEIPER, Bodo; WIRTH, Klaus**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33)	País
		10305080.3		26/01/2010		EP
		61/309.119		01/03/2010		US

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **26/01/2011**
No. de solicitud **PCT/EP2011/051038**

(87) Publicación internacional
Fecha: **04/08/2011**
Nº publicación: **WO 2011/092187 A1**

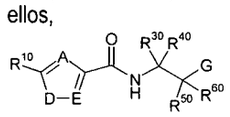
(54) Titulo: **DERIVADOS DE ÁCIDO 3-HETEROAROILAMINO-PROPIÓNICO SUSTITUIDOS CON OXÍGENO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ___ Patente de Invención ___ Patente modelo de utilidad _X_ PCT

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) **SANOFI**
(30) Prioridad (31) No. Prioridad **10305080.3** **61/309.119** (32) Fecha **26/01/2010** **01/03/2010** (33) País **EP, US**	(72) Interventor (es) **RUF, Sven** **PERNERSTORFER, Josef** **SADOWSKI, Thorsten** **HORSTICK, Georg** **SCHREUDER, Herman** **BUNING, Christian** **OLPP, Thomas** **SCHEIPER, Bodo** **WIRTH, Klaus**
	(74) Apoderado (s) **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**
(54) Título **DERIVADOS DE ÁCIDO 3-HETEROAROILAMINO-PROPIÓNICO SUSTITUIDOS CON OXÍGENO Y SU USO COMO PRODUCTOS FARMACÉUTICOS**	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud **26/01/2011** No. de solicitud **PCT/EP2011/051038**	(87) Publicación internacional Fecha **04/08/2011** No. Publicación **WO 2011/092187 A1**

Resumen reivindicación (es):

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



I

en el que

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

D se elige entre la serie que consiste en N(R^2), O y S;

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

G se elige entre la serie que consiste en R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)-, NC- y tetrazol-5-ilo;

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

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

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

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

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

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

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

R^{15} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil (C_1-C_6)-O-;

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

R^{30} se elige entre la serie que consiste en R^{31}, cicloalquilo (C_3-C_7), R^{32}-C_uH_{2u}- y Het^3-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^{31} es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$- y NC-;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-S(O)$_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)$_2$-, H_2N-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_2$-NH- y NC-;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, ...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-124759- -00000-0000
Fecha: 2012-07-25 14:18:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

PATENTE DE INVENCIÓN _____ MODELO [illegible] Art 33 Decisión 486/00

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa _____ Incompleta _____

PATENTE DE INVENCIÓN PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD PCT ___ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

X Indicación que se solicita una PCT
X Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
Dibujos de ser estos pertinentes
X Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa _X_ Incompleta _____

DISEÑO INDUSTRIAL _____ (Art. 119 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____

ESQUEMA DE TRAZADO _____ (Art. 92 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 August 2011 (04.08.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/092187 A1

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

(21) International Application Number:
PCT/EP2011/051038

(22) International Filing Date:
26 January 2011 (26.01.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
10305080.3 26 January 2010 (26.01.2010) EP
61/309,119 1 March 2010 (01.03.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **RUF, Sven** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **PERNERSTORFER, Josef** [AT/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SADOWSKI, Thorsten** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **HORSTICK, Georg** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHREUDER, Herman** [NL/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **BUNING, Christian** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **OLPP, Thomas** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **SCHEIPER, Bodo** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE). **WIRTH, Klaus** [DE/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main (DE).

(74) Agent: **LÖWRICK, Oliver**; K 801, c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K 801, 65926 Frankfurt (DE).

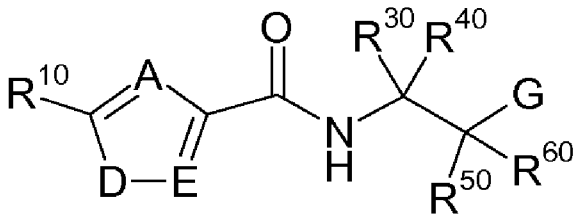
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: OXYGEN-SUBSTITUTED 3-HETEROAROYLAMINO-PROPIONIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS



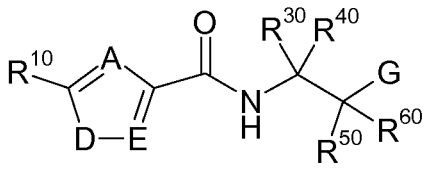
I

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the formula I, wherein A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} have the meanings indicated in the claims, which are valuable pharmaceutical active compounds. They are inhibitors of the protease cathepsin A, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, heart failure, renal diseases, liver diseases or inflammatory diseases, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use and pharmaceutical compositions comprising them.

WO 2011/092187 A1

Oxygen-substituted 3-heteroaroylamino-propionic acid derivatives and their use as pharmaceuticals

The present invention relates to compounds of the formula I,



I

wherein A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} have the meanings indicated below, which are valuable pharmaceutical active compounds. They are inhibitors of the protease cathepsin A, and are useful for the treatment of diseases such as atherosclerosis, heart failure, renal diseases, liver diseases or inflammatory diseases, for example. The invention furthermore relates to processes for the preparation of the compounds of the formula I, their use and pharmaceutical compositions comprising them.

Cathepsin A (EC = 3.4.16.5; gene symbol CTSA) is a protease also known as lysosomal carboxypeptidase A or protective protein. It belongs to a family of serine carboxypeptidases which contains only two other mammalian representatives, retinoid-inducible serine carboxypeptidase and vitellogenic carboxypeptidase-like protein. Within the cell cathepsin A resides in lysosomes where it forms a high molecular weight complex with beta-galactosidase and neuraminidase. The interaction of cathepsin A with these glycosidases is essential for their correct routing to the lysosome and protects them from intralysosomal proteolysis. A deficiency of cathepsin A resulting from various mutations in the ctsa gene leads to a secondary deficiency of beta-galactosidase and neuraminidase that is manifest as the autosomal recessive lysosomal storage disorder galactosialidosis (cf. A. d'Azzo et al., in "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", vol. 2 (1995), 2835-2837). The majority of identified mutations in ctsa are missense mutations affecting the folding or the stability of the protein. None of them was shown to occur in the active site of the enzyme (G. Rudenko et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 621-625). Accordingly, the

lysosomal storage disorder can be corrected with catalytically inactive cathepsin A mutants (N. J. Galjart et al., J. Biol. Chem. 266 (1991), 14754-14762). The structural function of cathepsin A is therefore separable from its catalytic activity. This is also underscored by the observation that in contrast to mice deficient in the ctsa gene, mice carrying a catalytically inactivating mutation in the ctsa gene do not develop signs of the human disease galactosialidosis (R. J. Rottier et al., Hum. Mol. Genet. 7 (1998), 1787-1794; V. Seyrantepe et al., Circulation 117 (2008), 1973-1981).

Cathepsin A displays carboxypeptidase activity at acidic pH and deamidase and esterase activities at neutral pH against various naturally occurring bioactive peptides. In vitro studies have indicated that cathepsin A converts angiotensin I to angiotensin 1-9 and bradykinin to bradykinin 1-8, which is the ligand for the bradykinin B1 receptor. It hydrolyzes endothelin-1, neurokinin and oxytocin, and deamidates substance P (cf. M. Hiraiwa, Cell. Mol. Life Sci. 56 (1999), 894-907). High cathepsin A activity has been detected in urine, suggesting that it is responsible for tubular bradykinin degradation (M. Saito et al., Int. J. Tiss. Reac. 17 (1995), 181-190). However, the enzyme can also be released from platelets and lymphocytes and is expressed in antigen-presenting cells where it might be involved in antigen processing (W. L. Hanna et al., J. Immunol. 153 (1994), 4663-4672; H. Ostrowska, Thromb. Res. 86 (1997), 393-404; M. Reich et al., Immunol. Lett. (online Nov. 30, 2009)). Immunohistochemistry of human organs revealed prominent expression in renal tubular cells, bronchial epithelial cells, Leydig´s cells of the testis and large neurons of the brain (O. Sohma et al., Pediatr. Neurol. 20 (1999), 210-214). It is upregulated during differentiation of monocytes to macrophages (N. M. Stamatos et al., FEBS J. 272 (2005), 2545-2556). Apart from structural and enzymatic functions, cathepsin A has been shown to associate with neuraminidase and an alternatively spliced beta-galactosidase to form the cell-surface laminin and elastin receptor complex expressed on fibroblasts, smooth muscle cells, chondroblasts, leukocytes and certain cancer cell types (A. Hinek, Biol. Chem. 377 (1996), 471-480).

The importance of cathepsin A for the regulation of local bradykinin levels has been demonstrated in animal models of hypertension. Pharmacological inhibition of

cathepsin A activity increased renal bradykinin levels and prevented the development of salt-induced hypertension (H. Ito et al., Br. J. Pharmacol. 126 (1999), 613-620). This could also be achieved by antisense oligonucleotides suppressing the expression of cathepsin A (I. Hajashi et al., Br. J. Pharmacol. 131 (2000), 820-826). Besides in hypertension, beneficial effects of bradykinin have been demonstrated in various further cardiovascular diseases and other diseases (cf. J. Chao et al., Biol. Chem. 387 (2006), 665-75; P. Madeddu et al., Nat. Clin. Pract. Nephrol. 3 (2007), 208-221). Key indications of cathepsin A inhibitors therefore include atherosclerosis, heart failure, cardiac infarction, cardiac hypertrophy, vascular hypertrophy, left ventricular dysfunction, in particular left ventricular dysfunction after myocardial infarction, renal diseases such as renal fibrosis, renal failure and kidney insufficiency; liver diseases such as liver fibrosis and liver cirrhosis, diabetes complications such as nephropathy, as well as organ protection of organs such as the heart and the kidney.

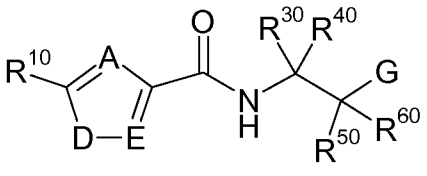
As indicated above, cathepsin A inhibitors can prevent the generation of the bradykinin B1 receptor ligand bradykinin 1-8 (M. Saito et al., Int. J. Tiss. Reac. 17 (1995), 181-190). This offers the opportunity to use cathepsin A inhibitors for the treatment of pain, in particular neuropathic pain, and inflammation, as has been shown for bradykinin B1 receptor antagonists (cf. F. Marceau et al., Nat. Rev. Drug Discov. 3 (2004), 845-852). Cathepsin A inhibitors can further be used as anti-platelet agents as has been demonstrated for the cathepsin A inhibitor ebelactone B, a propiolactone derivative, which suppresses platelet aggregation in hypertensive animals (H. Ostrowska et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 45 (2005), 348-353).

Further, like other serine proteases such as prostasin, elastase or matriptase, cathepsin A can stimulate the amiloride-sensitive epithelial sodium channel (ENaC) and is thereby involved in the regulation of fluid volumes across epithelial membranes (cf. C. Planes et al., Curr. Top. Dev. Biol. 78 (2007), 23-46). Thus, respiratory diseases can be ameliorated by the use of cathepsin A inhibitors, such as cystic fibrosis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, respiratory tract infections and lung carcinoma. Cathepsin A modulation in the kidney could be used to promote diuresis and thereby induce a hypotensive effect.

Besides for the above-mentioned compound ebelactone B, an inhibitory effect on cathepsin A has been found for certain dipeptidic phenylalanine derivatives which are described in JP 2005/145839. There is a need for further compounds which inhibit cathepsin A and offer an opportunity for the treatment of the mentioned diseases and further diseases in which cathepsin A plays a role. The present invention satisfies this need by providing the oxygen-substituted 3-heteroaroylamino-propionic acid derivatives of the formula I defined below.

Certain compounds in which a 3-heteroaroylamino-propionic acid moiety can be present, have already been described. For example, in WO 2006/076202 amine derivatives, which modulate the activity of steroid nuclear receptors, are described which carry on the nitrogen atom of the amine function a heteroaroyl group and a further group which is defined very broadly. In US 2004/0072802 broadly-defined beta-amino acid derivatives are described which carry an acyl group on the beta-amino group and are inhibitors of matrix metalloproteases and/or tumor necrosis factor. In WO 2009/080226 and WO 2009/080227, which relate to antagonists of the platelet ADP receptor P2Y12 and inhibit platelet aggregation, pyrazoloylamino-substituted carboxylic acid derivatives are described which, however, additionally carry a carboxylic acid derivative group on the carbon atom carrying the pyrazoloylamino group. Other pyrazoloylamino-substituted compounds, in which the nitrogen atom of the amino group is connected to a ring system and which are inhibitors of the blood clotting enzymes factor Xa and/or factor VIIa, are described in WO 2004/056815.

A subject of the present invention is a compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them,



I

wherein

A is chosen from the series consisting of C(R^1) and N;

D is chosen from the series consisting of N(R^2), O and S;

E is chosen from the series consisting of C(R^3) and N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)-, NC- and tetrazol-5-yl;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, Ar, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;

R^2 is chosen from the series consisting of (C_1-C_7)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;

R^{10} is chosen from the series consisting of R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O-;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, (C_3-C_7)-cycloalkyl, Ar and Het^3;

R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, R^{15} and Ar;

R^{14} is (C_1-C_{10})-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, (C_3-C_7)-

cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-C(O)-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-C(O)-, Het^1-C(O)-, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-NH- and (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-;

R^{15} is (C_1-C_6)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting halogen, HO- and (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R^{16} is (C_1-C_6)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-;

R^{30} is chosen from the series consisting of R^{31}, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^{31} is (C_1-C_{10})-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_3-C_7)-cycloalkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, (C_1-C_6)-alkyl-NH-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_2$-NH- and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from

the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-;

R^{40} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

or R^{30} and R^{40} together are $(CH_2)_x$ which is optionally substituted by one or more identical or different $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents, wherein x is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R^{50} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-;

R^{60} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_6)$-alkyl;

or R^{50} and R^{60} together are $(CH_2)_y$ which is optionally substituted by one or more identical or different $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents, wherein y is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_8)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, $-CH_2$-$(CH_2)_b$-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, Het^4 and -$(CH_2)_b$-Het^4, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, $N((C_1$-$C_4)$-alkyl$)_2$ and b is 0, 1 or 2;
R^{73} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl;
or
R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle, which contain optionally one

further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Ar, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$- and NC-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two identical or different further ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;

Het^2 is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Het^3, independently of each other group Het^3, is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, which is optionally substituted by one or more

identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

Het^4, independently of each other group Het^4, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$ groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

If structural elements such as groups, substituents or numbers, for example, can occur several times in the compounds of the formula I, they are all independent of each other and can in each case have any of the indicated meanings, and they can in each case be identical to or different from any other such element. In a dialkylamino group, for example, the alkyl groups can be identical or different.

Alkyl groups, i.e. saturated hydrocarbon residues, can be linear (straight-chain) or branched. This also applies if these groups are substituted or are part of another group, for example an alkyl-O- group (alkyloxy group, alkoxy group) or an HO-substituted alkyl group (hydroxyalkyl group). Depending on the respective definition, the number of carbon atoms in an alkyl group can be 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 or 10, or 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8, or 1, 2, 3, 4, 5 or 6, or 1, 2, 3 or 4, or 1, 2 or 3, or 1 or 2, or 1, for

example. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_{10})-alkyl group present in the compounds of the formula I is a (C_1-C_8)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_6)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment a methyl group. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_8)-alkyl group present in any position of the compounds of the formula I is a (C_1-C_6)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, where any (C_1-C_8)-alkyl group present in the compounds of the formula I can independently of each other (C_1-C_8)-alkyl group be a group of any of these embodiments. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_6)-alkyl group present in any position of the compounds of the formula I is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, where any (C_1-C_6)-alkyl group present in the compounds of the formula I can independently of each other (C_1-C_6)-alkyl group be a group of any of these embodiments. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_4)-alkyl group present in any position of the compounds of the formula I is a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, where any (C_1-C_4)-alkyl group present in the compounds of the formula I can independently of each other (C_1-C_4)-alkyl group be a group of any of these embodiments. Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl groups including propyl (i.e. n-propyl) and isopropyl, butyl groups including butyl (i.e. n-butyl), sec-butyl, isobutyl and tert-butyl, pentyl groups including pentyl (i.e. n-pentyl), 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl and tert-pentyl, hexyl groups including hexyl (i.e. n-hexyl), 3,3-dimethylbutyl and isohexyl, heptyl groups including heptyl (i.e. n-heptyl), octyl groups including octyl (i.e. n-octyl), nonyl groups including nonyl (i.e. n-nonyl), and decyl groups including decyl (i.e. n-decyl). Examples of alkyl-O- groups are methoxy, ethoxy, propoxy (i.e. n-propoxy), isopropoxy, butoxy (i.e. n-butoxy), isobutoxy, tert-butoxy, pentoxy (i.e. n-pentoxy). Examples of alkyl-$S(O)_m$- are methylsulfanyl- (CH_3-S-), methanesulfinyl- (CH_3-S(O)-), methanesulfonyl (CH_3-$S(O)_2$-),

ethylsulfanyl- (CH_3-CH_2-S-), ethanesulfinyl- (CH_3-CH_2-S(O)-), ethanesulfonyl (CH_3-CH_2-$S(O)_2$-), 1-methylethylsulfanyl- ((CH_3)$_2$CH-S-), 1-methylethanesulfinyl- ((CH_3)$_2$CH-S(O)-), 1-methylethanesulfonyl ((CH_3)$_2$CH-$S(O)_2$-). In one embodiment of the invention the number m is chosen from 0 and 2, wherein all numbers m are independent of each other and can be identical or different. In another embodiment the number m in any of its occurrences is, independently of its meaning in other occurrences, 0. In another embodiment the number m in any of its occurrences is, independently of its meaning in other occurrences, 2.

A substituted alkyl group can be substituted in any positions, provided that the respective compound is sufficiently stable and is suitable as a pharmaceutical active compound. The prerequisite that a specific group and a compound of the formula I are sufficiently stable and suitable as a pharmaceutical active compound, applies in general with respect to the definitions of all groups in the compounds of the formula I. In one embodiment of the invention, an individual carbon atom in any alkyl group in the compounds of the formula I, as well as in other groups such as cycloalkyl groups and heterocyclic groups, for example, independently of any other carbon atom does not carry more than one substituent which is bonded via an oxygen atom, nitrogen atom or sulfur atom, such as HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- or (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_m$-substituents, for example. An alkyl group which is optionally substituted by one or more fluorine substituents can be unsubstituted, i.e. not carry fluorine substituents, or substituted, for example by one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten or eleven fluorine substituents, or by one, two, three, four, five, six or seven fluorine substituents, or by one, two, three, four or five fluorine substituents, or by one, two or three fluorine substituents, which can be located in any positions. For example, in a fluoro-substituted alkyl group one or more methyl groups can carry three fluorine substituents each and be present as trifluoromethyl groups, and/or one or more methylene groups (CH_2) can carry two fluorine substituents each and be present as difluoromethylene groups. The explanations with respect to the substitution of a group by fluorine also apply if the group additionally carries other substituents and/or is part of another group, for example of an alkyl-O- group. Examples of fluoro-substituted alkyl groups are trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 1-fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl,

pentafluoroethyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl and heptafluoroisopropyl. Examples of fluoro-substituted alkyl-O- groups are trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, pentafluoroethoxy and 3,3,3-trifluoropropoxy. Examples of fluoro-substituted alkyl-$S(O)_m$- groups are trifluoromethylsulfanyl- (CF_3-S-), trifluoromethanesulfinyl- (CF_3-S(O)-) and trifluoromethanesulfonyl (CF_3-$S(O)_2$-).

The above explanations with respect to alkyl groups apply correspondingly to alkanediyl groups (divalent alkyl groups) including the divalent groups C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$. Also the alkyl part of a substituted alkyl group may be regarded as an alkanediyl group. Thus, alkanediyl groups can also be linear or branched, the bonds to the adjacent groups can be located in any positions and can start from the same carbon atom or from different carbon atoms, and they can be substituted by fluorine substituents. Examples of alkanediyl groups including the groups C_sH_{2s} and C_uH_{2u} and, as far they constitute polymethylene chains, the groups $(CH_2)_x$ are -CH_2-, -CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, -$CH(CH_3)$-CH_2-, -CH_2-$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-CH_2-, -CH_2-$C(CH_3)_2$-. Examples of fluoro-substituted alkanediyl groups, which can contain one, two, three, four, five or six fluorine substituents, or one, two, three or four fluorine substituents, or one or two fluorine substituents, for example, are -CHF-, -CF_2- -CF_2-CH_2-, -CH_2-CF_2-, -CF_2-CF_2-, -$CF(CH_3)$-, -$C(CF_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-CF_2-, -CF_2-$C(CH_3)_2$-.

The number of ring carbon atoms in a (C_3-C_7)-cycloalkyl group can be 3, 4, 5, 6 or 7. Examples of cycloalkyl are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. As regards the optional substitution of cycloalkyl groups by one or more (C_1-C_4)-alkyl substituents, they be unsubstituted, i.e. not carry alkyl substituents, or substituted, for example by one, two, three or four, or by one or two, identical or different (C_1-C_4)-alkyl substituents, for example by methyl groups, which substituents can be located in any positions. Examples of such alkyl-substituted cycloalkyl groups are 1-methylcyclopropyl, 2,2-dimethylcyclopropyl, 1-methylcyclopentyl, 2,3-dimethylcyclopentyl, 1-methylcyclohexyl, 4-methylcyclohexyl, 4-isopropylcyclohexyl, 4-

tert-butylcyclohexyl and 3,3,5,5-tetramethylcyclohexyl. As regards the optional substitution of cycloalkyl groups by one or more fluorine substituents, they can be unsubstituted, i.e. not carry fluorine substituents, or substituted, for example by one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine, ten or eleven fluorine substituents, or by one, two, three, four, five or six fluorine substituents, or by one, two, three or four fluorine substituents, or by one or two fluorine substituents. The fluorine substituents can be located in any positions of the cycloalkyl group and can also be located in an alkyl substituent on the cycloalkyl group. Examples of fluoro-substituted cycloalkyl groups are 1-fluorocyclopropyl, 2,2-difluorocyclopropyl, 3,3-difluorocyclobutyl, 1-fluorocyclohexyl, 4,4-difluorocyclohexyl and 3,3,4,4,5,5-hexafluorocyclohexyl. Cycloalkyl groups can also be substituted simultaneously by fluorine and alkyl. Examples of (C_3-C_7)-cycloalkyl-substituted alkyl groups, which can represent R^{11} or R^{30}, for example, are cyclopropylmethyl-, cyclobutylmethyl-, cyclopentylmethyl-, cyclohexylmethyl-, cycloheptylmethyl-, 1-cyclopropylethyl-, 2-cyclopropylethyl-, 1-cyclobutylethyl-, 2-cyclobutylethyl-, 1-cyclopentylethyl-, 2-cyclopentylethyl-, 1-cyclohexylethyl-, 2-cyclohexylethyl-, 1-cycloheptylethyl-, 2-cycloheptylethyl-. The explanations with respect cycloalkyl groups apply correspondingly to divalent cycloalkyl groups (cycloalkanediyl groups), which can occur in case the two groups R^{30} and R^{40} together are $(CH_2)_x$ or the two groups R^{50} and R^{60} together are $(CH_2)_y$. Also the cycloalkyl part of a substituted cycloalkyl group may be regarded as a cycloalkanediyl group. Thus, for example, the bonds through which a cycloalkanediyl group is connected to the adjacent groups, can be located in any positions and can start from the same ring carbon atom, as in the case of the cycloalkanediyl group which is present if R^{30} and R^{40} together are $(CH_2)_x$ or the two groups R^{50} and R^{60} together are $(CH_2)_y$, or from different ring carbon atoms.

In substituted phenyl groups the substituents can be located in any positions. In the case a the divalent substituents -O-CH_2-O- (methylenedioxy) and -O-CF_2-O- (difluoromethylenedioxy) which can be present on phenyl groups and aromatic heterocycles, the two oxygen atoms are bonded to adjacent ring carbon atoms of the phenyl group or the aromatic heterocycle and replace two hydrogen atoms of the parent system. In monosubstituted phenyl groups, the substituent can be located in the

2-position, the 3-position or the 4-position. In disubstituted phenyl groups, the substituents can be located in 2,3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In trisubstituted phenyl groups, the substituents can be located in 2,3,4-position, 2,3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position or 3,4,5-position. If a phenyl group carries four substituents, some of which can be fluorine atoms, for example, the substituents can be located in 2,3,4,5-position, 2,3,4,6-position or 2,3,5,6-position. If a polysubstituted phenyl group carries different substituents, each substituent can be located in any suitable position, and the present invention comprises all positional isomers. The number of substituents in an optionally substituted phenyl group can be one, two, three, four or five. In one embodiment of the invention, an optionally substituted phenyl group, independently of any other optionally substituted phenyl group in a compound of the formula I, carries one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, identical or different substituents, and in another embodiment it is unsubstituted.

Likewise, in substituted heterocyclic groups, including aromatic 5-membered and 6-membered monocyclic heterocycles which can represent R^{32}, R^{33} and Ar, saturated and unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycles which can represent Het^1, and saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycles which can represent Het^2 and Het^3, the substituents can be located in any positions and can be present on ring carbon atoms and/or on suitable ring nitrogen atoms. The present invention comprises all positional isomers. The number of substituents which can be present on substituted heterocycles in the compounds of the formula I, depends on the ring size, the number and type of the ring heteroatoms and the degree of unsaturation. In one embodiment of the invention, the number of identical or different substituents on any of the heterocyclic groups in the compounds of the formula I, independently of the number of substituents in any other occurrence of this group and the number of substituents in any other heterocyclic group in the compounds of the formula I, is one, two, three, four or five, in another embodiment one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. Ring nitrogen atoms which

optionally carry a substituent, include ring nitrogen atoms in saturated heterocyclic rings other than those via which such a ring is bonded, and the ring nitrogen atom in 5-membered aromatic heterocycles such as pyrrole, imidazole or triazole, which in the parent heterocycle carry a hydrogen atom. In one embodiment of the invention, the substituents on any such ring nitrogen atoms in heterocyclic groups are chosen from those of the substituents specified in the definition of the respective group which are bonded via a carbon atom, for example from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl and R^{33}, in another embodiment from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl, in the case of the aromatic heterocycle which can represent R^{32}, from the series consisting of (C_1-C_6)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl in the case of the aromatic heterocycle which can represent R^{33}, and are (C_1-C_6)-alkyl in the case of the aromatic heterocycle which can represent Ar and (C_1-C_4)-alkyl in the case of Het^1, Het^2 and Het^3. Generally, besides optionally carrying the substituents indicated in the definition of the respective group, suitable ring nitrogen atoms in heterocyclic groups in the compounds of the formula I, in particular aromatic heterocyclic groups such as the heterocyclic groups which can represent R^{32}, R^{33} and Ar, for example the ring nitrogen atom in a pyridinyl group, can also carry an oxido substituent $-O^-$ and be present as an N-oxide.

The ring heteroatoms specified in the definitions of heterocyclic groups in the compounds of the formula I, including the aromatic 5-membered and 6-membered monocyclic heterocycles which can represent R^{32}, R^{33} and Ar and the heterocycles which represent Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4 can generally be present in any combination and located in any suitable ring positions, provided that the resulting group and the compound of the formula I are sufficiently stable and suitable as a pharmaceutical active compound, as mentioned above. In one embodiment of the invention, two oxygen atoms in any heterocyclic ring in the compounds of the formula I cannot be present in adjacent ring positions. In another embodiment, two ring heteroatoms in any non-aromatic heterocyclic ring in the compounds of the formula I cannot be present in adjacent ring positions. In another embodiment, two ring heteroatoms chosen from the series consisting of N atoms which carry a hydrogen atom or a substituent and are bonded to the adjacent ring atoms by single bonds, O atoms and S atoms in a non-

aromatic heterocycle cannot be present in adjacent ring positions. In an aromatic heterocycle the choice of ring heteroatoms and their positions is limited by the prerequisite that the ring is aromatic, i.e., it comprises a cyclic system of six delocalized pi electrons. Thus, for example, in an aromatic monocyclic 6-membered heterocycle only nitrogen atoms can occur as ring heteroatoms, and in an aromatic monocyclic 5-membered heterocycle only one ring heteroatom chosen from the series consisting of O atoms, S atoms and N atoms carrying a hydrogen atom or a substituent, can be present. An unsaturated heterocycle which can represent Het^1, can be aromatic, for example in the case of a pyrrolyl, imidazolyl or triazolyl group which is bonded via a ring nitrogen atom and can represent Het^1, or non-aromatic and comprise one or two double bonds within the ring which can be present in any positions. In one embodiment, a 4-membered heterocycle representing Het^1 cannot be unsaturated. A heterocyclic group can be bonded via any ring carbon atom or via any suitable ring nitrogen atom, respectively, as indicated in the definition of the respective group. The group Het^1 can be 4-membered, 5-membered, 6-membered or 7-membered or 8-membered. The groups Het^2 and Het^3 can be 4-membered, 5-membered, 6-membered or 7-membered.

Examples of aromatic heterocycles, from any one or more of which the aromatic 5-membered and 6-membered monocyclic heterocycles which can represent R^{32}, R^{33} and Ar and, as far as applicable, the group Het^1 are chosen in one embodiment of the invention, are pyrrole, furan, thiophene, imidazole, pyrazole, oxazole ([1,3]oxazole), isoxazole ([1,2]oxazole), thiazole ([1,3]thiazole), isothiazole ([1,2]thiazole), [1,2,3]triazole, [1,2,4]triazole, [1,3,4]oxadiazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine and pyrazine, which can all be bonded via any ring carbon atom or via any suitable ring nitrogen atom, and which all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. Examples of specific residues of aromatic heterocycles, from any one or more of which the aromatic, 5-membered or 6-membered monocyclic heterocyclic residue which can represent R^{32}, R^{33} or Ar and, as far as applicable, the group Het^1, are chosen in one embodiment of the invention, are pyrrol-1-yl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, thiophen-2-yl (2-thienyl), thiophen-3-yl (3-thienyl), imidazol-1-yl, imidazol-2-yl,

imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, [1,2,3]triazol-1-yl, [1,2,3]triazol-4-yl, [1,2,3]triazol-5-yl, [1,2,4]triazol-1-yl, [1,2,4]triazol-3-yl, [1,2,4]triazol-4-yl, [1,3,4]oxadiazol-2-yl, pyridin-2-yl (2-pyridyl), pyridin-3-yl (3-pyridyl), pyridin-4-yl (4-pyridyl), pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, and pyrazin-2-yl, which all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below.

Examples of saturated heterocycles and non-aromatic unsaturated heterocycles, from any one or more of which the groups Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4 are independently of each other chosen in one embodiment of the invention, as far as applicable with regard to the ring size and the degree of saturation, are azetidine, oxetane, thietane, pyrrolidine, 2,5-dihydro-1H-pyrrole, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, pyrazolidine, imidazolidine, 4,5-dihydro-1H-imidazole, [1,3]dioxolane, oxazolidine, thiazolidine, piperidine, 1,2,3,6-tetrahydropyridine, tetrahydropyran, tetrahydrothiopyran, piperazine, [1,3]dioxane, [1,4]dioxane, morpholine, thiomorpholine, azepane, oxepane, thiepane, [1,3]diazepane, [1,4]diazepane, [1,4]oxazepane, [1,4]thiazepane and azocane, which all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. Examples of specific residues of saturated and non-aromatic unsaturated heterocycles, from any one or more of which the groups Het^1, Het^2, Het^3 and Het^4 are independently of each other chosen in one embodiment of the invention, as far as applicable with regard to the ring size, the degree of saturation and the kind of the atom via which the residue is bonded are azetidin-1-yl, oxetan-3-yl, thietan-3-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrothiophen-2-yl, tetrahydrothiophen-3-yl, pyrazolidin-1-yl, pyrazolidin-4-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl, 1,3-dioxolan-2-yl, 1,3-dioxolan-4-yl, oxazolidin-2-yl, oxazolidin-3-yl, oxazolidin-4-yl, oxazolidin-5-yl, thiazolidin-2-yl, thiazolidin-3-yl, thiazolidin-4-yl, thiazolidin-5-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl,

tetrahydrothiopyran-3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, [1,3]dioxan-2-yl, [1,3]dioxan-4-yl, [1,3]dioxan-5-yl, [1,4]dioxan-2-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl, thiomorpholin-4-yl, azepan-1-yl, azepan-2-yl, azepan-3-yl, azepan-4-yl, oxepan-2-yl, oxepan-3-yl, oxepan-4-yl, [1,3]diazepan-1-yl, [1,4]diazepan-1-yl, [1,4]oxazepan-1-yl and [1,4]thiazepan-1-yl, which all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below.

Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine. In one embodiment of the invention, halogen in any occurrence in the compounds of the formula I, independently of all other occurrences, is fluorine, chlorine or bromine, in another embodiment fluorine or chlorine, in another embodiment fluorine.

An oxo substituent, i.e. an oxygen atom which is bonded via a double bond, when bonded to a carbon atom, replaces two hydrogen atoms on the carbon atom of the parent system to which it is bonded. Thus, if a CH_2 group is substituted by oxo, it becomes a carbonyl group (C(O), C=O). An oxo substituent cannot be present on a carbon atom in an aromatic ring. Besides on carbon atoms, oxo substituents can also be present on a ring sulfur atom in the group Het^1, in particular if the group Het^1 is saturated, and in the group Het^3, to give the ring member S(O) (S=O, i.e. a sulfoxide group), if one oxo substituent is present on the sulfur atom, or the ring member $S(O)_2$ ($S(=O)_2$, i.e. a sulfone group), if two oxo substituents are present on the sulfur atom. As examples of heterocycles which can represent Het^1 and Het^3 and which carry oxo substituent a ring sulfur atom, 1,1-dioxo-tetrahydrothiophene, 1-oxo-thiomorpholine and 1,1-dioxo-thiomorpholine may be mentioned, which all are optionally substituted by further substituents such as (C_1-C_4)-alkyl substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below.

The present invention comprises all stereoisomeric forms of the compounds of the formula I, for example all enantiomers and diastereomers including cis/trans isomers. The invention likewise comprises mixtures of two or more stereoisomeric forms, for example mixtures of enantiomers and/or diastereomers including cis/trans isomers, in

all ratios. Asymmetric centers contained in the compounds of the formula I, for example in unsubstituted or substituted alkyl groups, can all independently of each other have the S configuration or the R configuration. The invention relates to enantiomers, both the levorotatory and the dextrorotatory antipode, in enantiomerically pure form and essentially enantiomerically pure form, for example with a molar ratio of the two enantiomers of 99 : 1 or greater, and in the form of racemates and in the form of mixtures of the two enantiomers in all ratios. The invention likewise relates to diastereomers in the form of pure and essentially pure diastereomers and in the form of mixtures of two or more diastereomers in all ratios. The invention also comprises all cis/trans isomers of the compounds of the formula I in pure form and essentially pure form, for example with a molar ratio of the cis/trans isomers of 99 : 1 or greater, and in the form of mixtures of the cis isomer and the trans isomer in all ratios. Cis/trans isomerism can occur in substituted rings. The preparation of individual stereoisomers, if desired, can be carried out by resolution of a mixture according to customary methods, for example, by chromatography or crystallization, or by use of stereochemically uniform starting compounds in the synthesis or by stereoselective reactions. Optionally, before a separation of stereoisomers a derivatization can be carried out. The separation of a mixture of stereoisomers can be carried out at the stage of the compound of the formula I or at the stage of an intermediate in the course of the synthesis. The invention also comprises all tautomeric forms of the compounds of the formula I.

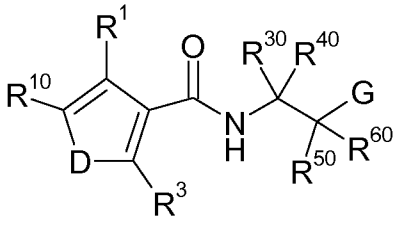
Physiologically acceptable salts, including pharmaceutically utilizable salts, of the compounds of the formula I generally comprise a nontoxic salt component. They can contain inorganic or organic salt components. Such salts can be formed, for example, from compounds of the formula I which contain an acidic group, for example a carboxylic acid group (hydroxycarbonyl group, HO-C(O)-), and nontoxic inorganic or organic bases. Suitable bases are, for example, alkali metal compounds or alkaline earth metal compounds, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or sodium hydrogencarbonate, or ammonia, organic amino compounds and quaternary ammonium hydroxides. Reactions of compounds of the formula I with bases for the preparation of the salts are in general carried out according to customary

procedures in a solvent or diluent. Examples of salts of acidic groups thus are sodium, potassium, magnesium or calcium salts or ammonium salts which can also carry one or more organic groups on the nitrogen atom. Compounds of the formula I which contain a basic, i.e. protonatable, group, for example an amino group or a basic heterocycle, can be present in the form of their acid addition salts with physiologically acceptable acids, for example as salt with hydrogen chloride, hydrogen bromide, phosphoric acid, sulfuric acid, acetic acid, benzoic acid, methanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, which in general can be prepared from the compounds of the formula I by reaction with an acid in a solvent or diluent according to customary procedures. If the compounds of the formula I simultaneously contain an acidic and a basic group in the molecule, the invention also includes internal salts (betaines, zwitterions) in addition to the salt forms mentioned. The present invention also comprises all salts of the compounds of the formula I which, because of low physiological tolerability, are not directly suitable for use as a pharmaceutical, but are suitable as intermediates for chemical reactions or for the preparation of physiologically acceptable salts, for example by means of anion exchange or cation exchange. The present invention also comprises all solvates of the compounds of the formula I and their salts, including physiologically acceptable solvates, such as hydrates, i.e. adducts with water, and adducts with alcohols like (C_1-C_4)-alkanols, as well as active metabolites of compounds of the formula I and prodrugs of the compounds of the formula I, i.e. compounds which in vitro may not necessarily exhibit pharmacological activity but which in vivo are converted into pharmacologically active compounds of the formula I, for example compounds which are converted by metabolic hydrolysis into a compound of the formula I, such as compounds in which a carboxylic acid group is present in esterified form or in the form of an amide.

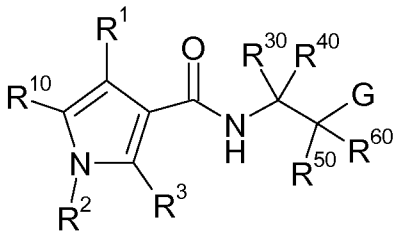
In one embodiment of the invention, the group A is C(R^1), in another embodiment A is N. In one embodiment of the invention, the group D is chosen from the series consisting of N(R^2) and O, in another embodiment from the series consisting of N(R^2) and S, in another embodiment from the series consisting of O and S, in another embodiment D is N(R^2), in another embodiment D is O, in another embodiment D is S. In one embodiment of the invention, the group E is C(R^3), in another embodiment E is

N. In one embodiment of the invention, one or more of the groups A, D and E have any one or some of their meanings and any remaining groups A, D and E have all their meanings. For example, in one embodiment A is chosen from the series consisting of $C(R^1)$ and N, D is $N(R^2)$ and E is chosen from the series consisting of $C(R^3)$ and N, in another embodiment A is chosen from the series consisting of $C(R^1)$ and N, D is $N(R^2)$ and E is N, in another embodiment A is $C(R^1)$, D is $N(R^2)$ and E is chosen from the series consisting of $C(R^3)$ and N, in another embodiment A is $C(R^1)$, D is $N(R^2)$ and E is N, in another embodiment A is $C(R^1)$, D is chosen from the series consisting of $N(R^2)$ and O and D is N, in another embodiment A is N, D is chosen from the series consisting of from $N(R^2)$, O and S and E is $C(R^3)$, in another embodiment A is N, D is $N(R^2)$ and E is chosen from the series consisting of $C(R^3)$ and N. In one embodiment of the invention, one of the groups A and D is N and the other of the groups A and D is $C(R^1)$ or $C(R^3)$, respectively, in another embodiment one or both of the groups A and D are N and any remaining group A or D is $C(R^1)$ or $C(R^3)$, respectively, in another embodiment both of the groups A and D are N, and in another embodiment none of the groups A and D is N.

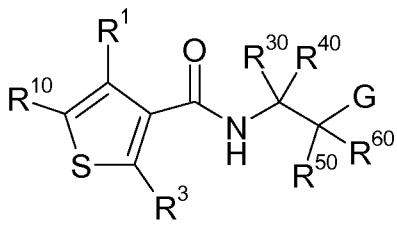
In terms of formulae resulting from formula I by incorporation of meanings of A, D or E, in one embodiment of the invention a compound of the formula I is a compound of any one or more of formulae I-1 to I-35, for example a compound of formula I-1, or a compound of formula I-2, or a compound of formula I-6, or a compound of formula I-9, or a compound of formula I-10, or a compound of formula I-14, or a compound of formula I-17, or a compound of formula I-19, or a compound of formula I-6 or formula I-14, or a compound of formula I-11 or formula I-12, or a compound of formula I-6 or formula I-10 or formula I-14, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, wherein in the compounds of formulae I-1 to I-35 the groups A, D, E, G, R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} are defined as in the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below.



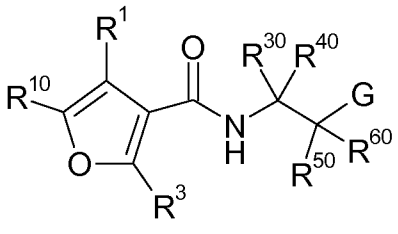
I-1



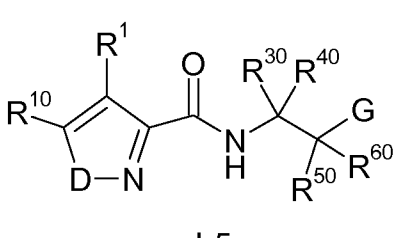
I-2



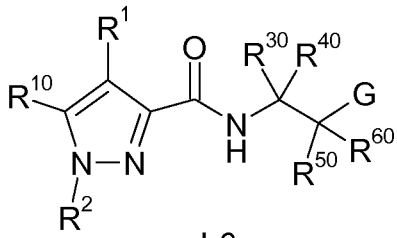
I-3



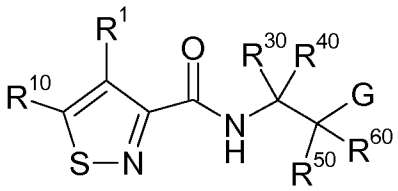
I-4



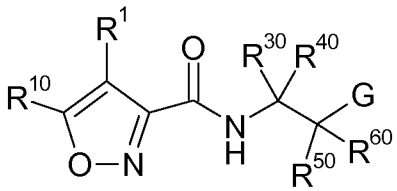
I-5



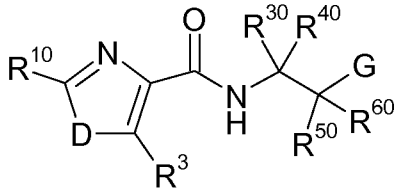
I-6



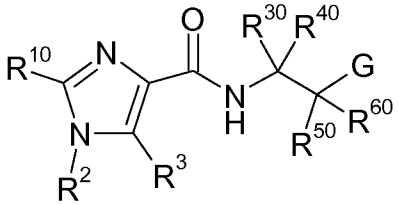
I-7



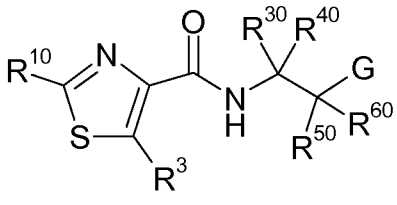
I-8



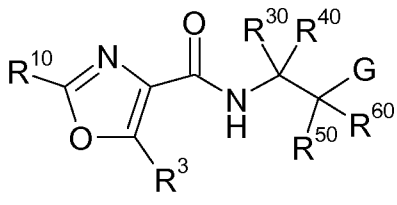
I-9



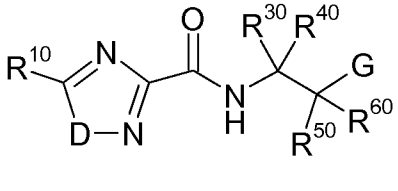
I-10



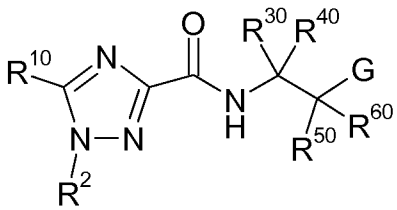
I-11



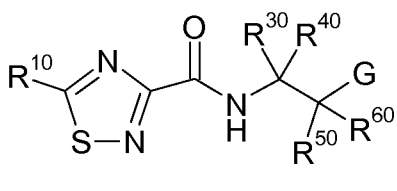
I-12



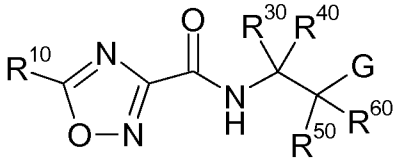
I-13



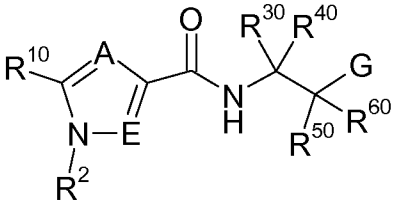
I-14



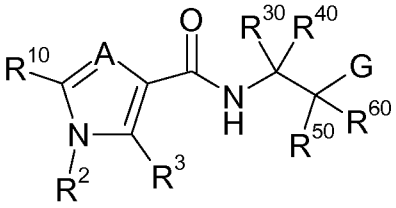
I-15



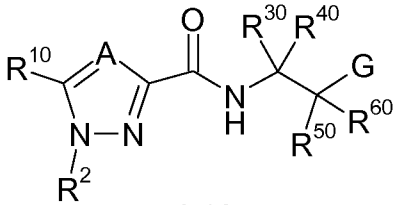
I-16



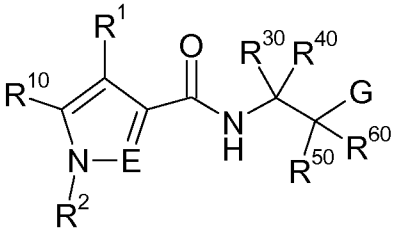
I-17



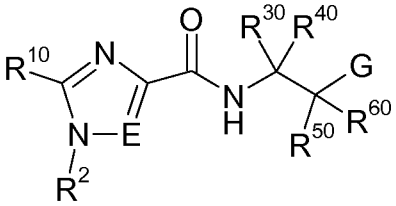
I-18



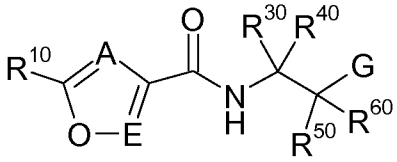
I-19



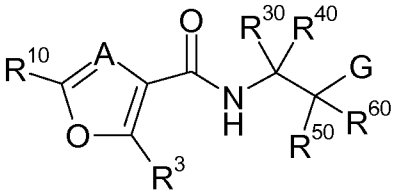
I-20



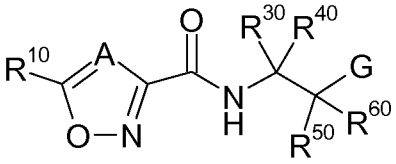
I-21



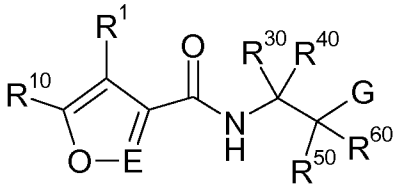
I-22



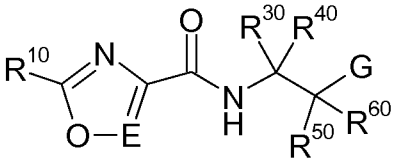
I-23



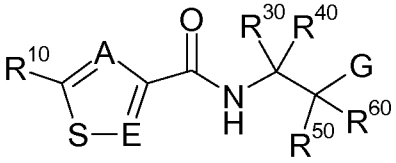
I-24



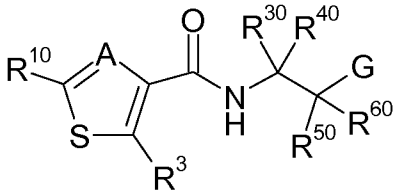
I-25



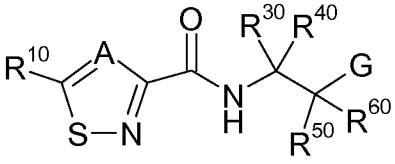
I-26



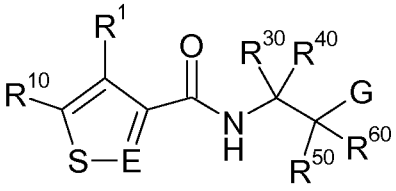
I-27



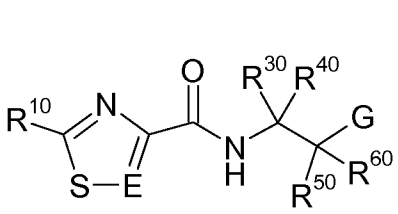
I-28



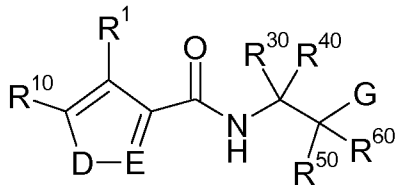
I-29



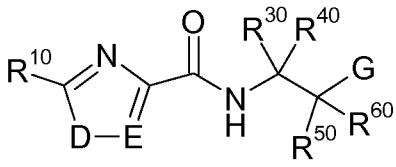
I-30



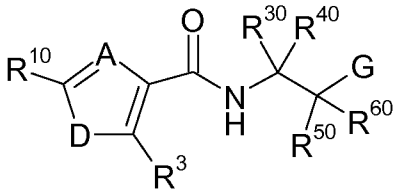
I-31



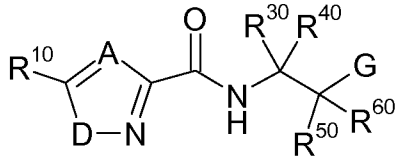
I-32



I-33



I-34



I-35

In one embodiment of the invention, the group G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)- and tetrazol-5-yl, in another embodiment from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-N(R^{73})-C(O)-, in another embodiment G is R^{71}-O-C(O)-, and in another embodiment G is R^{72}-N(R^{73})-C(O)-.

In one embodiment of the invention, the group R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO- and (C_1-C_6)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl and (C_1-C_6)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and halogen, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and chlorine, and in another embodiment R^1 is hydrogen. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_6)-alkyl group occurring in R^1 is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment it is methyl.

In one embodiment of the invention, the group R^2 is chosen from the series consisting of (C_1-C_7)-alkyl and (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}-, in another embodiment from the series consisting of (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, in another embodiment R^2 is (C_1-C_7)-alkyl, in another embodiment R^2 is (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}-, and in another embodiment R^2 is Ar-C_sH_{2s}-. In one embodiment, s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2, in another embodiment from the series consisting of 0 and 1, in another embodiment from the series consisting of 1 and 2, in another embodiment s is 0, and in another embodiment s is 1. In one embodiment of the invention, R^2 is Ar-C_sH_{2s}- and s is 0, i.e., R^2 is the group Ar and the group D thus is the group N(Ar). In one embodiment, the divalent alkanediyl group C_sH_{2s} is a linear group. In one embodiment, a (C_1-C_7)-alkyl group representing R^2 is a (C_3-C_7)-alkyl group, in another embodiment a (C_3-C_6)-alkyl group. In one embodiment, a (C_3-C_7)-cycloalkyl group occurring in R^2 is a (C_3-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment a (C_5-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment a cyclopropyl group. In one embodiment, a group Ar occurring in R^2 is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is bonded via a ring carbon atom, in another embodiment from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, in another embodiment from the series consisting of phenyl, thiophenyl, pyridinyl and pyrimidinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and thiophenyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl, pyridinyl and pyrimidinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and pyridinyl, and in another embodiment a group Ar occurring in R^2 is phenyl, which groups all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, a group Ar occurring in R^2 is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents, in another embodiment it is optionally substituted by one or two identical or different substituents, in another embodiment it is optionally substituted by one substituent, in another embodiment it is substituted by one, two or three identical or different substituents, in another embodiment it is substituted by one or two identical or different

substituents, and in another embodiment it is substituted by one substituent. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Ar occurring in R^2, are chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O- and (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl and (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, in another embodiment from the series consisting of halogen and (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of halogen, in another embodiment from the series consisting of fluorine and chlorine, in another embodiment from the series consisting of fluorine, chlorine and methyl. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_6)-alkyl group occurring in R^2 is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment it is methyl.

Examples of groups Ar which can occur in R^2, and from any one or more of which a group Ar occurring in R^2 is chosen in one embodiment of the invention, are phenyl, 2-fluoro-phenyl, 3-fluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 4-chloro-phenyl, 3-bromo-phenyl, 4-bromo-phenyl, 2,3-dichloro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2-chloro-6-fluoro-phenyl, 3,4,5-trifluoro-phenyl, 2-methyl-phenyl (o-tolyl), 3-methyl-phenyl (m-tolyl), 4-methyl-phenyl (p-tolyl), 2,3-dimethyl-phenyl, 2,4-dimethyl-phenyl, 2,5-dimethyl-phenyl, 2,6-dimethyl-phenyl, 3,4-dimethyl-phenyl, 2-ethyl-phenyl, 3-ethyl-phenyl, 4-ethyl-phenyl, 3-isopropyl-phenyl, 3-tert-butyl-phenyl, 4-tert-butyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl, 2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl, 2-methoxy-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3-ethoxy-phenyl, 3-propoxy-phenyl, 3-isopropoxy-phenyl, 4-tert-butoxy-phenyl, 3-trifluoromethoxy-phenyl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl, 5-chloro-2-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-methoxy-phenyl, 5-fluoro-3-isopropoxy-phenyl, 2-fluoro-3-trifluoromethoxy-phenyl, 4-

methoxy-3,5-dimethyl-phenyl, 3-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl, 2,3-methylenedioxy-phenyl, 2,3-difluoromethylenedioxy-phenyl, 3,4-methylenedioxy-phenyl, 3,4-difluoromethylenedioxy-phenyl, 3-methylsulfanyl-phenyl, 3-ethylsulfanyl-phenyl, 3-trifluoromethylsulfanyl-phenyl, 3-methanesulfonyl-phenyl, 3-ethanesulfonyl-phenyl, 3-sulfamoyl-phenyl, 2-cyano-phenyl, 3-cyano-phenyl, 4-cyano-phenyl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 3-chloro-thiophen-2-yl, 4-chloro-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, 4,5-dichloro-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-3-yl, 2,5-dichloro-thiophen-3-yl, 4-methyl-thiophen-2-yl, 5-methyl-thiophen-3-yl, 4,5-dimethyl-thiophen-2-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 2-chloro-pyridin-3-yl, 5-chloro-pyridin-2-yl, 6-chloro-pyridin-3-yl, 2-chloro-pyridin-4-yl, 2,6-dichloro-pyridin-3-yl, 6-methoxy-pyridin-3-yl, 2-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl.

In one embodiment of the invention, the group R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl and NC-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl and (C_1-C_6)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and halogen, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_6)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, fluorine and chlorine, in another embodiment R^3 is hydrogen, and in another embodiment R^3 is (C_1-C_6)-alkyl. In one embodiment of the invention, a (C_1-C_6)-alkyl group occurring in R^3 is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment it is methyl.

In one embodiment of the invention, the group R^{10} is chosen from the series consisting of R^{11}-O- and R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O-, in another embodiment from the series consisting of R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O-, and in another embodiment R^{10} is R^{11}-O-. In one embodiment, the group Het^2 which can occur in the group R^{10}, is a saturated 4-membered to 6-membered, in another embodiment a 5-membered or 6-membered, in another embodiment a 5-membered, monocyclic heterocycle which, besides the ring nitrogen via which Het^2 is bonded, optionally comprises one further ring heteroatom

chosen from the series nitrogen, oxygen and sulfur. In one embodiment, the group Het^2 which can occur in the group R^{10}, does not comprise a further ring heteroatom besides the ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^2 which can occur in R^{10}, is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, and in another embodiment such a group Het^2 is unsubstituted. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^2 which can occur in the group R^{10}, are chosen from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of $(C_1$-$C_4)$-alkyl and HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment they are $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents, and in another embodiment they are HO- substituents.

In one embodiment of the invention, the group R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and R^{14}, in another embodiment from the series consisting of hydrogen, R^{14} and $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, in another embodiment from the series consisting of $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Ar and Het^3, in another embodiment from the series consisting of $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment R^{11} is hydrogen, in another embodiment R^{11} is R^{14}, and in another embodiment R^{11} is Ar. In one embodiment, a group Ar representing R^{11} is phenyl which is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, a group Ar representing R^{11} is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents, in another embodiment it is optionally substituted by one or two identical or different substituents, in another embodiment it is optionally substituted by one substituent. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Ar representing R^{11}, are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl. In one embodiment, a $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl group representing R^{11} is a $(C_3$-

C_6)-cycloalkyl group. In one embodiment, a group Het^3 representing R^{11} is a saturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, in another embodiment it comprises one ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen and oxygen, in another embodiment one ring heteroatom chosen from the series consisting of oxygen and sulfur, and in another embodiment it comprises one oxygen atom as ring heteroatom, wherein the heterocycle is bonded via a ring carbon atom and is optionally substituted by one, two, three or four, in another embodiment by one or two, identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, (C_1-C_4)-alkyl and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl.

In one embodiment of the invention, the groups R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and R^{15}, in another embodiment from the series consisting of R^{15} and Ar, and in another embodiment they are identical or different groups R^{15}. In one embodiment, one of the groups R^{12} and R^{13} is chosen from the series consisting of R^{15} and Ar, and the other is a group R^{15}. In one embodiment, a group Ar representing R^{12} or R^{13} is phenyl which is optionally substituted by one or two, in another embodiment by one, identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen and (C_1-C_4)-alkyl, and in another embodiment it is unsubstituted phenyl.

In one embodiment of the invention, the (C_1-C_{10})-alkyl group representing the group R^{14} is a (C_1-C_8)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_7)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, in another embodiment a (C_4-C_8)-alkyl group, in another embodiment a (C_4-C_7)-alkyl group, in another embodiment a (C_5-C_7)-alkyl group, in another embodiment a C_6-alkyl group, wherein all these alkyl groups are linear or branched as applies to alkyl groups in the compounds of the formula I in general, and are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of

formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment of the invention, the number of optional substituents in an alkyl group representing R^{14} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, an alkyl group representing R^{14} is unsubstituted, and in another embodiment it is substituted by one, two, three or four, in another embodiment by one, two or three, in another embodiment by one or two, in another embodiment by one substituent as indicated.

In one embodiment, a (C_3-C_7)-cycloalkyl group occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is a (C_3-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment it is a cyclopropyl group. In one embodiment, a group Ar occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is phenyl or an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and in another embodiment comprises one nitrogen atom as ring heteroatom and in the case of a 5-membered heterocycle one additional ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and in another embodiment a group Ar occurring as a substituent in an alkyl group representing R^{14} is chosen from phenyl, pyrazolyl, isoxazolyl and thiazolyl, wherein all these groups Ar are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of optional substituents on a group Ar occurring as a substituent in an alkyl group representing R^{14} is one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Ar occurring as a substituent in an alkyl group representing R^{14}, are chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and (C_1-C_4)-alkyl, and in another embodiment they are (C_1-C_4)-alkyl groups.

In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is a saturated or unsaturated 4-membered to 6-membered heterocycle, in another embodiment a 5-membered or 6-membered heterocycle, which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} does not comprise any further ring heteroatom besides the ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded. In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is saturated, in another embodiment it is unsaturated. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and oxo, in another embodiment from the series consisting of $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and oxo, and in another embodiment they are oxo substituents. In one embodiment, the number of oxo substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14}, is not greater than two, and in another embodiment it is not greater than one.

In one embodiment, a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} is a 4-membered to 6-membered heterocycle, in another embodiment a 5-membered or 6-membered heterocycle, which is saturated or unsaturated and comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and which is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In

one embodiment, a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} does not comprise any further ring heteroatom besides the ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded. In one embodiment, a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} is saturated or comprises one double bond within the ring, and in another embodiment it is saturated. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo, in another embodiment from $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo, in another embodiment they are oxo substituents, and in another embodiment they are $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents. In one embodiment, the number of oxo substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring in the substituent Het^1-C(O)- on an alkyl group representing R^{14}, is not greater than two, and in another embodiment it is not greater than one, and in another embodiment no oxo substituents are present on such a group Het^1.

In one embodiment, a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is a saturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, and in another embodiment comprises one ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and is bonded via a ring carbon atom and is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the ring heteroatoms in a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of nitrogen and oxygen, in another embodiment from the series consisting of oxygen and sulfur, in another embodiment they are nitrogen atoms, and in another embodiment they are oxygen atoms. In one

embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and oxo, in another embodiment they are $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl substituents, and in another embodiment they are oxo substituents. In one embodiment, the number of oxo substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{14}, is not greater than two, and in another embodiment it is not greater than one.

In one embodiment, the substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{14} are chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, H_2N-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-NH-C(O)-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Het^1, Het^3, H_2N-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-NH-C(O)-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Het^1, Het^3, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Het^1 and Het^3, in another embodiment from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1 and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Ar, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl and Ar, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Het^1 and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series

consisting of HO-, oxo, (C_3-C_7)-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO-, oxo and (C_3-C_7)-cycloalkyl, in another embodiment from the series consisting of HO-, oxo and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO- and oxo, in another embodiment from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, (C_3-C_7)-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO-, (C_3-C_7)-cycloalkyl and Het^3, in another embodiment from the series consisting of HO- and (C_3-C_7)-cycloalkyl, in another embodiment from the series consisting of HO- and Het^3, in another embodiment they are HO- substituents, and in another embodiment they are oxo substituents. In one embodiment, the number of oxo substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{14}, is not greater than two, and in another embodiment it is not greater than one. In one embodiment, halogen atoms occurring as substituents on an alkyl group representing R^{14}, are chosen from the series consisting of fluorine and chlorine atoms, and in another embodiment they are fluorine atoms and, besides being substituted by an other substituents, in this latter embodiment an alkyl group representing R^{14} is thus optionally substituted by fluorine substituents as applies to alkyl groups in the compounds of the formula I in general.

Examples of groups which can represent R^{14}, and from any one or more of which R^{14} is chosen in one embodiment of the invention, are methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, cyclopropylmethyl, benzyl, 2-hydroxy-ethyl, 2-hydroxy-propyl, 2-hydroxy-butyl, 2-hydroxy-2-methyl-propyl, 2-hydroxy-2-methyl-butyl, 2-hydroxy-3-methyl-butyl, 2-hydroxy-2,3-dimethyl-butyl, 2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl, 2-ethyl-2-hydroxy-butyl, 2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butyl, 2-ethyl-2-hydroxy-3-methyl-butyl, 2-ethyl-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl, 2-cyclopropyl-2-hydroxy-ethyl, 2-cyclopropyl-2-hydroxy-propyl, 2-cyclopropyl-2-hydroxy-butyl, 2-oxo-propyl, 2-oxo-butyl, 3-methyl-2-oxo-butyl, 3,3-dimethyl-2-oxo-butyl, 2-cyclopropyl-2-oxo-ethyl.

In case the optionally substituted alkyl group representing R^{14}, including the examples of groups listed afore which can represent R^{14}, contains a chiral carbon atom, the compound of the formula I can be present with respect to this carbon atom in any of it stereoisomeric forms, i.e. in R configuration or in S configuration, or in the form of a

mixture of the stereoisomeric forms in any ratio, for example as a mixture of the two stereoisomeric forms in a molar ratio of 1 : 1, as applies to all chiral carbon atoms in the compounds of the formula I. In one embodiment of the invention, the compound of the formula I has at a chiral carbon atom in R^{14} pure stereochemical configuration, either R configuration or S configuration, or essentially pure stereochemical configuration, for example with a molar ratio of the two configurations of 99 : 1 or greater.

In one embodiment of the invention, the (C_1-C_6)-alkyl group representing the group R^{15} is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_2)-alkyl group, in another embodiment a methyl group, wherein all these alkyl groups are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment of the invention, the number of optional substituents in an alkyl group representing R^{15} is one or two, in another embodiment one. In one embodiment, the alkyl group representing R^{15} is unsubstituted. In one embodiment, the substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{15} are chosen from the series consisting of HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-.

In one embodiment of the invention, the (C_1-C_6)-alkyl group representing the group R^{16} is a (C_1-C_4)-alkyl group, in another embodiment a (C_1-C_3)-alkyl group, in another embodiment a (C_2-C_3)-alkyl group, in another embodiment an ethyl group, in another embodiment a methyl group, wherein all these alkyl groups are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment of the invention, the number of optional substituents in an alkyl group representing R^{16} is one or two, in another embodiment one. In one embodiment, an alkyl group representing R^{14} is unsubstituted, in another embodiment it is substituted by one or two identical or different substituents, in another embodiment it is substituted by one substituent. In one embodiment, the substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{15} are chosen from the series consisting of HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment they are HO- substituents, in another

embodiment they are $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- substituents, and in another embodiment they are $(C_1$-$C_2)$-alkyl-O- substituents.

In one embodiment of the invention, the group R^{30} is chosen from the series consisting of R^{31}, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and Het^3-C_uH_{2u}-, in another embodiment from the series consisting of $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, in another embodiment from the series consisting of R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, in another embodiment R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, and in another embodiment R^{30} is R^{31}. In one embodiment, u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2, in another embodiment from the series consisting of 0 and 1, in another embodiment from the series consisting of 1 and 2, in another embodiment u is 0, and in another embodiment u is 1. In one embodiment, R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}- and u is 0, i.e., in this embodiment R^{30} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the divalent alkanediyl group C_uH_{2u} is a linear group.

In one embodiment, the $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl group representing R^{30} is a $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_5$-$C_6)$-cycloalkyl group, in another embodiment a cyclopropyl group. In one embodiment, a group Het^3 occurring in R^{30} is a saturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle, in another embodiment a saturated 5-membered or 6-membered heterocycle, in another embodiment a saturated 6-membered heterocycle, which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, and in another embodiment comprises one ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and is bonded via a ring carbon atom and is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the ring heteroatoms in a group Het^3 occurring in R^{30} are chosen from the series consisting of nitrogen and oxygen, in another

embodiment from the series consisting of oxygen and sulfur, in another embodiment they are nitrogen atoms, and in another embodiment they are oxygen atoms. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring in R^{30} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, and in another embodiment a group Het^3 occurring in R^{30} is unsubstituted. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^3 occurring in R^{30} are chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment they are $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents.

In one embodiment of the invention, the $(C_1$-$C_{10})$-alkyl group representing R^{31} is a $(C_1$-$C_8)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1$-$C_4)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1$-$C_3)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1$-$C_2)$-alkyl group, in another embodiment a methyl group, in another embodiment a $(C_4$-$C_8)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_5$-$C_8)$-alkyl group, wherein all these alkyl groups are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment of the invention, the number of optional substituents in an alkyl group representing R^{31} is one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one. In one embodiment, an alkyl group representing R^{31} is unsubstituted, and in another embodiment it is substituted by one, two or three, in another embodiment by one or two, in another embodiment by one substituent as indicated. In one embodiment, the optional substituents on an alkyl group representing R^{31} are chosen from the series consisting of halogen, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, and in another embodiment they are $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl substituents. In one embodiment, halogen atoms occurring as substituents on an alkyl group representing R^{31}, are chosen from the series consisting of fluorine and chlorine atoms, and in another embodiment they are fluorine atoms and, besides being substituted by an other substituents, in this latter embodiment an alkyl group representing R^{31} is thus optionally substituted by fluorine substituents as applies to

alkyl groups in the compounds of the formula I in general. In one embodiment, a (C_3-C_7)-cycloalkyl group occurring as a substituent on an alkyl group representing R^{30} is a (C_3-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment a (C_5-C_6)-cycloalkyl group, in another embodiment a cyclopropyl group.

In one embodiment of the invention, the group R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and is bonded via a ring carbon atom, in another embodiment from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the ring heteroatoms in an aromatic heterocycle representing R^{32} are chosen from the series consisting of nitrogen and sulfur, in another embodiment they are nitrogen atoms. In one embodiment, R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle as defined, in another embodiment R^{32} is a 6-membered monocyclic heterocycle as defined, in another embodiment R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl, thiophenyl and pyridinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and pyridinyl, in another embodiment R^{32} is phenyl, and in another embodiment R^{32} is pyridinyl, all of which are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one.

In one embodiment, the substituents which are optionally present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32}, in particular on a phenyl group, are

chosen from the series the series consisting of from halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-$S(O)_2$-, (C_1-C_6)-alkyl-NH-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, (C_1-C_4)-alkyl-$S(O)_2$-NH- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, (C_1-C_4)-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-$S(O)_2$-, (C_1-C_6)-alkyl-NH-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, (C_1-C_6)-alkyl-NH-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1, (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-$S(O)_2$-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-$S(O)_2$-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1 and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O- and R^{33}-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, R^{33} and (C_1-C_6)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl and R^{33}, in another embodiment

from the series consisting of halogen and $(C_1$-$C_6)$-alkyl. In one embodiment, in case that substituents from the series consisting of $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, Het^1 and Ar-C(O)-NH- are present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32}, not more than two such substituents, in another embodiment not more than one such substituent, are present, either without any other substituents or together with any other substituents.

In one embodiment, a $(C_1$-$C_6)$-alkyl group occurring in a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is a $(C_1$-$C_4)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1$-$C_3)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1$-$C_2)$-alkyl group, in another embodiment a methyl group. In one embodiment, a $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl group occurring as a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is a $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl group, in another embodiment it is a cyclopropyl group. In one embodiment, a group Ar occurring in a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is bonded via a ring carbon atom, and in another embodiment it is a phenyl group, which groups all are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of optional substituents on a group Ar occurring in a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is one or two, in another embodiment one, and the optional substituents are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, and in another embodiment such a group Ar is unsubstituted.

In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an aromatic heterocycle representing R^{32} is a saturated or unsaturated 4-membered to 6-

membered monocyclic heterocycle, in another embodiment a 5-membered or 6-membered heterocycle, which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two further ring heteroatoms, in another embodiment one further ring heteroatom, which are chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an aromatic heterocycle representing R^{32} does not comprise any further ring heteroatom besides the ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded. In one embodiment, a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an aromatic heterocycle representing R^{32} is saturated, in another embodiment it is unsaturated. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an aromatic heterocycle representing R^{32} is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, and in another embodiment such a group Het^1 is unsubstituted. In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Het^1 occurring as a substituent on a phenyl group or an aromatic heterocycle representing R^{32} are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and oxo, in another embodiment from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo, and in another embodiment they are $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents.

Examples of groups R^{32} from any one or more of which R^{32} is chosen in one embodiment of the invention, are phenyl, 2-fluoro-phenyl, 3-fluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 4-chloro-phenyl, 3-bromo-phenyl, 4-bromo-phenyl, 2,3-dichloro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2-chloro-6-fluoro-phenyl, 3,4,5-trifluoro-phenyl, 2-methyl-phenyl (o-tolyl), 3-methyl-phenyl (m-tolyl), 4-methyl-phenyl (p-tolyl), 2,3-dimethyl-phenyl, 2,4-dimethyl-phenyl, 2,5-dimethyl-phenyl, 2,6-dimethyl-phenyl, 3,4-dimethyl-phenyl, 2-ethyl-phenyl, 3-ethyl-phenyl, 4-ethyl-phenyl, 3-

isopropyl-phenyl, 3-tert-butyl-phenyl, 4-tert-butyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-methyl-phenyl, 5-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl, 2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-trifluoromethyl-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 5-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl, 2-methoxy-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 3-ethoxy-phenyl, 3-propoxy-phenyl, 3-isopropoxy-phenyl, 4-tert-butoxy-phenyl, 3-trifluoromethoxy-phenyl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phenyl, 5-chloro-2-methoxy-phenyl, 3-chloro-4-methoxy-phenyl, 5-fluoro-3-isopropoxy-phenyl, 2-fluoro-3-trifluoromethoxy-phenyl, 4-methoxy-3,5-dimethyl-phenyl, 3-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl, 2,3-methylenedioxy-phenyl, 2,3-difluoromethylenedioxy-phenyl, 3,4-methylenedioxy-phenyl, 3,4-difluoromethylenedioxy-phenyl, 3-methylsulfanyl-phenyl, 3-ethylsulfanyl-phenyl, 3-trifluoromethylsulfanyl-phenyl, 3-methanesulfonyl-phenyl, 3-ethanesulfonyl-phenyl, 3-sulfamoyl-phenyl, 2-cyano-phenyl, 3-cyano-phenyl, 4-cyano-phenyl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, 3-chloro-thiophen-2-yl, 4-chloro-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, 4,5-dichloro-thiophen-2-yl, 5-chloro-thiophen-3-yl, 2,5-dichloro-thiophen-3-yl, 4-methyl-thiophen-2-yl, 5-methyl-thiophen-3-yl, 4,5-dimethyl-thiophen-2-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, 2-chloro-pyridin-3-yl, 5-chloro-pyridin-2-yl, 6-chloro-pyridin-3-yl, 2-chloro-pyridin-4-yl, 2,6-dichloro-pyridin-3-yl, 6-methoxy-pyridin-3-yl, 2-chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl.

In one embodiment of the invention, the group R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, which is chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the ring heteroatoms in an aromatic heterocycle representing R^{33} are chosen from the series consisting of nitrogen and sulfur, in another embodiment they are nitrogen atoms. In one

embodiment, R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle as defined, in another embodiment from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, in another embodiment R^{33} is a 6-membered monocyclic heterocycle as defined, in another embodiment it is an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, in another embodiment R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl, thiophenyl and pyridinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and pyridinyl, in another embodiment R^{33} is phenyl, and in another embodiment R^{33} is pyridinyl, all of which are optionally substituted by one or more identical or different substituents as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{33} is one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one.

In one embodiment, the substituents which are optionally present on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{33}, are chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, $H_2N\text{-}S(O)_2$-, di$((C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $H_2N\text{-}S(O)_2$-, di$((C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O- and NC-, are chosen from the series the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl. In one embodiment, a $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl group occurring in a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{33} is a $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1\text{-}C_3)$-alkyl group, in another embodiment a $(C_1\text{-}C_2)$-alkyl group, in another embodiment a methyl group. In one embodiment, a $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl group occurring

as a substituent on a phenyl group and an aromatic heterocycle representing R^{32} is a $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_3$-$C_5)$-cycloalkyl group, in another embodiment a $(C_3$-$C_4)$-cycloalkyl group, in another embodiment it is a cyclopropyl group.

In one embodiment of the invention, the group R^{40} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_2)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl, and in another embodiment R^{40} is hydrogen. In case R^{30} and R^{40} are different and the carbon atom carrying R^{30} and R^{40} thus is chiral, in one embodiment of the invention the compound of the formula I has at this carbon atom pure stereochemical configuration, either R configuration or S configuration, or essentially pure stereochemical configuration, for example with a molar ratio of the two configurations of 99 : 1 or greater. In case R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}- and u is 0, i.e. R^{30} is phenyl or an aromatic heterocycle as defined, R^{40} is hydrogen and R^{50} is hydrogen, in one embodiment of the invention the compound of the formula I has at the carbon atom carrying R^{30} and R^{40} pure S configuration, or essentially pure S configuration, for example with a molar ratio of S configuration to R configuration of 99 : 1 or greater.

In case R^{30} and R^{40} together are a divalent group $(CH_2)_x$, the two groups R^{30} and R^{40} together with the carbon atom carrying them form a cycloalkane ring chosen from cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane and cyclohexane, which carries the moieties -C(O)-NH and -C(R^{50})(R^{60})-G depicted in formula I on the same ring carbon atom. In one embodiment of the invention, the number of $(C_1$-$C_4)$-alkyl substituents which are optionally present on the group $(CH_2)_x$, is one, two, three or four, in another embodiment one or two, and in another embodiment no alkyl substituents are present on the group $(CH_2)_x$. In one embodiment, a $(C_1$-$C_4)$-alkyl group occurring as a substituent on the group $(CH_2)_x$ is a methyl group. In one embodiment, the integer x is chosen from the series consisting of 2, 4 and 5, in another embodiment from 4 and 5, in another embodiment x is 2, and in another embodiment x is 4. In one embodiment of the invention, R^{30} and R^{40} together cannot be $(CH_2)_x$, and in this embodiment R^{30} and R^{40} thus only have their other meanings as defined.

In one embodiment of the invention, the group R^{50} is chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_4)-alkyl and HO-, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_2)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and HO-, and in another embodiment R^{50} is hydrogen.

In one embodiment of the invention, the group R^{60} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_3)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_2)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl, and in another embodiment R^{60} is hydrogen. In one embodiment of the invention, R^{50} and R^{60} both are hydrogen. In case R^{50} and R^{60} are different and the carbon atom carrying R^{50} and R^{60} thus is chiral, in one embodiment of the invention the compound of the formula I has at this carbon atom pure stereochemical configuration, either R configuration or S configuration, or essentially pure stereochemical configuration, for example with a molar ratio of the two configurations of 99 : 1 or greater.

In case R^{50} and R^{60} together are a divalent group $(CH_2)_y$, the two groups R^{50} and R^{60} together with the carbon atom carrying them form a cycloalkane ring chosen from cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane and cyclohexane, which carries the moieties -C(R^{30})(R^{40})- and G depicted in formula I on the same ring carbon atom. In one embodiment of the invention, the number of (C_1-C_4)-alkyl substituents which are optionally present on the group $(CH_2)_y$, is one, two, three or four, in another embodiment one or two, and in another embodiment no alkyl substituents are present on the group $(CH_2)_y$. In one embodiment, a (C_1-C_4)-alkyl group occurring as a substituent on the group $(CH_2)_y$ is a methyl group. In one embodiment, the integer y is chosen from the series consisting of 2, 4 and 5, in another embodiment from 4 and 5, in another embodiment y is 2, and in another embodiment y is 4. In one embodiment of the invention, R^{50} and R^{60} together cannot be $(CH_2)_y$, and in this embodiment R^{50} and R^{60} thus only have their other meanings as defined. In one embodiment of the

invention, R^{50} and R^{60} together cannot be $(CH_2)_y$ if simultaneously R^{30} and R^{40} together are $(CH_2)_x$.

In one embodiment of the invention, the group R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_6)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_3)$-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_2)$-alkyl, in another embodiment R^{71} is hydrogen, in another embodiment R^{71} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl, in another embodiment R^{71} is $(C_1$-$C_4)$-alkyl, in another embodiment R^{71} is $(C_1$-$C_3)$-alkyl, and in another embodiment R^{71} is $(C_1$-$C_2)$-alkyl, wherein all these alkyl groups are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{71} is one or two, in another embodiment it is one, in another embodiment an alkyl group representing R^{71} is unsubstituted. In one embodiment, substituents which are optionally present on an alkyl group representing R^{71} are $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- substituents, in another embodiment $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- substituents, in another embodiment $(C_1$-$C_3)$-alkyl-O- substituents, in another embodiment $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O- substituents, in another embodiment $(C_1$-$C_4)$-alkyl-C(O)-O- substituents, in another embodiment $(C_1$-$C_3)$-alkyl-C(O)-O- substituents.

In one embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl $–CH_2$-$(CH_2)_b$-$(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl and -$(CH_2)_b$-Het^4, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, $N((C_1$-$C_4)$-alkyl$)_2$ and b is 0, 1 or 2 and the group R^{73} is chosen from the series consisting hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl.
In another embodiment the groups R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle, which contain optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one

or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-.

In another embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl, Het^4 and $–CH_2$-Het^4, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, $N((C_1$-$C_4)$-alkyl$)_2$ and the group R^{73} is chosen from the series consisting hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl.

In another embodiment the groups R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle, which contain optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-.

In one embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_6)$-cycloalkyl and $–CH_2$-Het^4, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, $N((C_1$-$C_4)$-alkyl$)_2$ and the group R^{73} is chosen from the series consisting hydrogen and $(C_1$-$C_6)$-alkyl.

In another embodiment the groups R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle, which contain no further ring heteroatoms, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-.

In one embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, 2, 2-dimethyl-butane-3yl, 2, 2-dimethyl-propane-3yl, pentan-3yl, propane-2yl, 2-methyl-propane-2yl, butane-1yl, butane-2yl, 2-methyl-butane-3yl, 2-methyl-butane-2-yl, -CH_2CHF_2, -$CHCF_3$, CH_2CN, -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, -$CH_2C(CH_3)_2$-

CH_2OH, $CH(C_2H_5)CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane and $-CH_2$-Het^4 and the group R^{73} is hydrogen.
In another embodiment the groups R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form pyrrolidine, which is optionally substituted by HO-.
In another embodiment the group R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, (C_1-C_6)-alkyl, where alkyl is substituted by one or more times by HO- and the group R^{73} is hydrogen.

In one embodiment of the invention, the groups R^{72} and R^{73} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_2)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and methyl. In one embodiment, one of the groups R^{72} and R^{73} is hydrogen and the other is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_2)-alkyl, in another embodiment from the series consisting of hydrogen an methyl, and in another embodiment both groups R^{72} and R^{73} are hydrogen.

In one embodiment of the invention the group Het^4, independently of each other group Het^4, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;
In another embodiment the group Het^4, independently of each other group Het^4, is a saturated or unsaturated 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;
In another embodiment the group Het^4, independently of each other group Het^4, is a unsaturated 5-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and

sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- and NC-;

In another embodiment the group Het^4, independently of each other group Het^4, is selected from 1, 2-oxadiazolyl, tetrazlolyl, pyrazolyl, furanyl, pyridinyl, pyriminyl, which is optionally substituted by methyl.

In one embodiment of the invention, a group Ar in any occurrence in the compounds of the formula I, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms, in another embodiment one ring heteroatom, which is chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, and which is bonded via a ring carbon atom, in another embodiment Ar is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, in another embodiment Ar is chosen from the series consisting of phenyl, thiophenyl and pyridinyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and thiophenyl, in another embodiment from the series consisting of phenyl and pyridinyl, in another embodiment a group Ar is phenyl, and in another embodiment a group Ar is pyridinyl, wherein the phenyl and all heterocycles are optionally substituted as indicated with respect to the compounds of formula I in general or in any embodiment specified above or below. In one embodiment, the number of substituents which are optionally present on a group Ar, independently of each other group Ar, is one, two, three or four, in another embodiment one, two or three, in another embodiment one or two, in another embodiment one, and in another embodiment a group Ar is unsubstituted. In one embodiment, in case that substituents from the series consisting of -O-CH_2-O- and -O-CF_2-O- are present on a group Ar, not more than two such substituents, in another embodiment not more than one such substituent, are present, either without any other substituents or together with any other substituents.

In one embodiment, the substituents which are optionally present on a group Ar, independently of each other group Ar, are chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$-

and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O- and NC-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl and (C_1-C_6)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl and (C_1-C_4)-alkyl-O-, in another embodiment from the series consisting of halogen and (C_1-C_4)-alkyl.

A subject of the invention are all compounds of the formula I wherein any one or more structural elements such as groups, substituents and numbers are defined as in any of the specified embodiments or definitions of the elements or have one or more of the specific meanings which are mentioned herein as examples of elements, wherein all combinations of one or more specified embodiments and/or definitions and/or specific meanings of the elements are a subject of the present invention. Also with respect to all such compounds of the formula I, all their stereoisomeric forms and mixtures of stereoisomeric forms in any ratios, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them, are a subject of the present invention.

As an example of compounds of the invention which with respect to any structural elements are defined as in specified embodiments of the invention or definitions of such elements, compounds of the formula I may be mentioned wherein
A is chosen from the series consisting of C(R^1) and N;
D is chosen from the series consisting of N(R^2), O and S;
E is N;
R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_4)-alkyl;
R^2 is chosen from the series consisting of (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;
and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example, compounds of the formula I may be mentioned, wherein
A is chosen from the series consisting of C(R^1) and N;
D is N(R^2);
E is N;
R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_4)-alkyl;
R^2 is Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;
and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example, compounds of the formula I may be mentioned, wherein
A is C(R^1);
D is N(R^2);
E is N;
R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_4)-alkyl;
R^2 is Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is 0;
the group Ar in the group R^2, irrespective of the meaning of Ar in other positions in the compounds of the formula I, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle are all optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;
and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example, compounds of the formula I may be mentioned, wherein

R^{10} is R^{11}-O-;
R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{14};
R^{14} is (C_1-C_8)-alkyl which is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C_3-C_7)-cycloalkyl, Ar, Het^1 and Het^3;
R^{16} is (C_1-C_6)-alkyl which is optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-;
and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example, compounds of the formula I may be mentioned, wherein
G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;
R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;
R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, (C_1-C_6)-alkyl-NH-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1 and NC-;
R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and pyridinyl which all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;
R^{40} is hydrogen;
R^{50} is hydrogen;
R^{60} is hydrogen;
and all other groups and numbers are defined as in the general definition of the compounds of the formula I or in any specified embodiments of the invention or

definitions of structural elements, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example, compounds of the formula I may be mentioned, wherein

A is chosen from the series consisting of $C(R^1)$ and N;

D is $N(R^2)$;

E is chosen from the series consisting of $C(R^3)$ and N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-$N(R^{73})$-C(O)-;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-;

R^2 is chosen from the series consisting of $(C_1$-$C_7)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-;

R^{10} is chosen from the series consisting of R^{11}-O-, R^{12}-$N(R^{13})$-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O-;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and Het^3;

R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, R^{15} and Ar;

R^{14} is $(C_1\text{-}C_{10})$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-NH-C(O)-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-;

R^{15} is $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl;

R^{16} is $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of HO- and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-;

R^{30} is chosen from the series consisting of $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, di($(C_1\text{-}C_6)$-alkyl)N-, Het^1, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di($(C_1\text{-}C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$- and NC-;

R^{40} is hydrogen;

R^{50} is chosen from the series consisting of hydrogen and HO-;

R^{60} is hydrogen;

R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_8)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} and R^{73} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

Ar, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two identical or different further ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, oxo and NC-;

Het^2 is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-;

Het^3, independently of each other group Het^3, is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$ groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents;

in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

As another such example, compounds of the formula I may be mentioned, wherein

A is $C(R^1)$;

D is $N(R^2)$;

E is N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-$N(R^{73})$-C(O)-;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^2 is Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is 0;

R^{10} is R^{11}-O-;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{14};

R^{14} is (C_1-C_{10})-alkyl which is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C_3-C_7)-cycloalkyl, Ar, Het^1, di((C_1-C_4)-alkyl)N- and Het^1-C(O)-;

R^{16} is (C_1-C_6)-alkyl which is optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1 and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and pyridinyl which all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;

R^{40} is hydrogen;

R^{50} is hydrogen;

R^{60} is hydrogen;

R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_8)$-alkyl which is optionally substituted by one substituent chosen from the series consisting $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} and R^{73} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_2)$-alkyl;

Ar is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle are all optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and oxo;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s} and C_uH_{2u} groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents;

in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their physiologically acceptable salts, and the physiologically acceptable solvates of any of them.

A subject of the invention also is a compound of the formula I which is chosen from any of the specific compounds of the formula I which are disclosed herein, or is any one of the specific compounds of the formula I which are disclosed herein, irrespective thereof whether they are disclosed as a free compound and/or as a specific salt, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, wherein the compound of the formula I is a subject of the invention in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio. For example, a subject of the invention is a compound of the formula I which is chosen from
3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid,
3-(3-tert-Butoxy-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-[(5-Methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid,
3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
3-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid,

3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid,
3-[(5-Methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(2-methanesulfonyl-phenyl)-1H)-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[5-(2-Cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-(2-ethyl-2-hydroxy-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,

(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid,
3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid,
(R)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid,
(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid,
(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid,
(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-phenyl-propionic acid,
(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-phenyl-propionic acid,
(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid,
(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid,
(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid,
(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid,
(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid,
(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid,

(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid,
(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid,
(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid,
(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid,
(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid,
(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid,

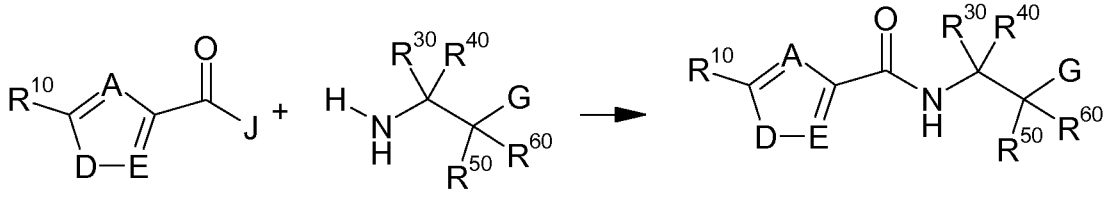
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-phenyl-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide; compound with trifluoro-acetic acid,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(3-dimethylamino-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide;
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-cyclohexylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-3-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-1-o-tolyl-propyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-1-o-tolyl-2-((R)-1,2,2-trimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-1-o-tolyl-propyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((S)-sec-butylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-3-((S)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-3-oxo-1-o-tolyl-propyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(carbamoylmethyl-methyl-carbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,

1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((R)-1-cyclopropyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((S)-1-cyclopropyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-cyclobutylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide; compound with trifluoro-acetic acid,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-cyclopentylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2-methoxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2,2-difluoro-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-1-o-tolyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2-cyclopropyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(pyrimidin-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-butylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(furan-3-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide; compound with trifluoro-acetic acid,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(1,1-dimethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((R)-sec-butylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-isobutylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide,

1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-1-o-tolyl-2-((S)-1,2,2-trimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(1-methoxymethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-tert-butylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(cyanomethyl-carbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-isopropylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-ylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2-oxo-pyrrolidin-3-ylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(5-methyl-isoxazol-3-ylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-cyclopropylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(isoxazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,

1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((S)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((S)-2-methoxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-{[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-carbamoyl}-1-o-tolyl-ethyl)-amide and
1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((R)-1,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide,
or which is any one of these compounds, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, wherein the compound of the formula I is a subject of the invention in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, unless a specific stereoisomeric form is specified with respect to any carbon atoms in the respective compound.

Another subject of the present invention are processes for the preparation of the compounds of the formula I which are outlined below and by which the compounds are obtainable. For example, the preparation of the compounds of the formula I can be carried out by reacting a compound of the formula II with a compound of the formula III with formation of an amide bond. Various synthetic methods for the formation of the amide bond are described in C. A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 61 (2005), 10827-10852, for example.



II III I

The groups A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} in the compounds of the formulae II and III are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group J in the compounds of the formula II can

be HO- (hydroxy), i.e. the compound of the formula II can thus be a carboxylic acid, or another group which can be replaced by the group NH in the compound of the formula III in a substitution reaction, for example an aryloxy group such as optionally substituted phenoxy or an alkyloxy group such as a (C_1-C_4)-alkyl-O- group, for example a (C_1-C_3)-alkyl-O- group like methoxy or ethoxy, or halogen, for example chlorine or bromine, and the compound of the formula II can thus be a reactive ester like an aryl ester or alkyl ester, for example a methyl ester or ethyl ester, or an acid halide, for example an acid chloride or acid bromide, of the respective carboxylic acid. The compounds of the formulae II and III can also be employed, and the compounds of the formula I obtained, in the form of a salt, for example an acid addition salt such as an hydrohalide, for example a hydrochloride, of the compound of the formula III and/or an alkaline metal salt, for example a sodium salt, of a compound of the formula II in which J is HO-. Likewise, in all other reactions in the preparation of the compounds of the formula I, including the preparation of starting compounds, compounds can also be employed and/or products obtained in the form a salt.

In case a compound of the formula II is employed in which J is HO-, the carboxylic acid group HO-C(O)- is generally activated in situ by means of a customary amide coupling reagent or converted into a reactive carboxylic acid derivative which can be prepared in situ or isolated. For example, the compound of the formula II in which J is HO- can be converted into an acid halide, such as the compound of the formula II in which J is chlorine or bromine, by treatment with thionyl chloride, phosphorus pentachloride, phosphorus tribromide or oxalyl chloride, or treated with an alkyl chloroformate like ethyl chloroformate or isobutyl chloroformate to give a mixed anhydride. In a favorable method for the conversion into the acid chloride, the acid is treated with oxalyl chloride in the presence of a catalytic amount of an amide such as N,N-dimethylformamide in an inert solvent such as a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon or an ether, at temperatures from about 0 °C to about 60 °C, for example at room temperature. Customary amide coupling reagents which can be employed, are propanephosphonic anhydride, N,N'-carbonyldiazoles like N,N'-carbonyldiimidazole (CDI), carbodiimides like 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC), 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC), carbodiimides

together with additives like 1-hydroxy-benzotriazole (HOBT) or 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAT), uronium-based coupling reagents like O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU) or O-(cyano(ethoxycarbonyl)methyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate (TOTU), and phosphonium-based coupling reagents like (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBOP) or bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyBroP).

The reaction conditions for the preparation of the compounds of the formula I from compounds of the formulae II and III depend on the particulars of the specific case, for example the meaning of the group J or the employed coupling reagent, and are familiar to a skilled person in view of the general knowledge in the art. For example, in case a compound of the formula II in which J is alkyl-O-, like methoxy or ethoxy, is reacted with a compound of the formula III, generally the reaction is carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon like benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, an ether like tetrahydrofuran (THF), 2-methyltetrahydrofuran, dioxane, dibutyl ether, diisopropyl ether or dimethoxyethane (DME), or a mixture of solvents, at elevated temperatures, for example at temperatures from about 40 °C to about 140 °C, in particular at temperatures from about 50 °C to about 120 °C, for example at about the boiling temperature of the solvent. In case a compound of the formula II in which J is halogen, like chlorine or bromine, is reacted with a compound of the formula III, generally the reaction is likewise carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon or ether like the aforementioned ones, an ester like ethyl acetate or butyl acetate, a nitrile like acetonitrile, or water, or a mixture of solvents including a mixture of water and an organic solvent which is miscible or immiscible with water, at temperatures from about -10 °C to about 100 °C, in particular at temperatures from about 0 °C to about 80 °C, for example at about room temperature. Favorably, the reaction of a compound of the formula II in which J is halogen with a compound of the formula III is carried out in the presence of a base

such as a tertiary amine, like triethylamine, N-ethyl-diisopropylamine (EDIA), N-methylmorpholine, N-ethylmorpholine or pyridine, or an inorganic base such as an alkaline metal hydroxide, carbonate or hydrogencarbonate, like sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate or sodium hydrogencarbonate.

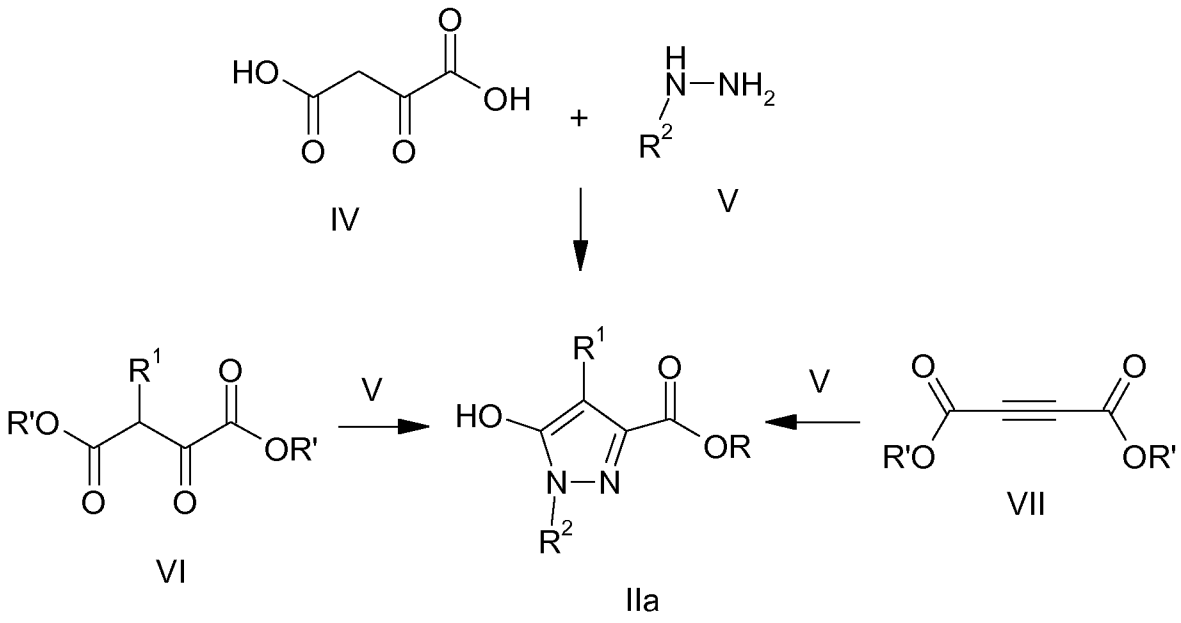
In case a compound of the formula II in which J is HO- is reacted with a compound of the formula III and the carboxylic acid group is activated by means of an amide coupling reagent such as, for example, a carbodiimide or TOTU, the reaction is generally carried out under anhydrous conditions in an inert aprotic solvent, for example an ether like THF, dioxane or DME, an amide like N,N-dimethylformamide (DMF) or N-methylpyrrolidone (NMP), at temperatures from about -10 °C to about 40 °C, in particular at temperatures from about 0 °C to about 30 °C, for example at room temperature, in the presence of a base such as a tertiary amine, like triethylamine, EDIA, N-methylmorpholine or N-ethylmorpholine. In case the compound of the formula III is employed in the form of an acid addition salt in the reaction with the compound of the formula II, usually a sufficient amount of a base is added in order to liberate the free compound of the formula III.

As indicated above, during the formation of the amide bond between the compounds of the formulae II and III functional groups in the compounds of the formulae II and III can be present in protected form or in the form of a precursor group. Depending on the particulars of the specific case, it may be necessary or advisable for avoiding an undesired course of the reaction or side reactions to temporarily block any functional groups by protective groups and remove them later, or to let functional groups be present in the form of a precursor group which is later converted into the desired final group. This applies correspondingly to all reactions in the course of the synthesis of the compounds of the formula I including the synthesis of intermediates, starting compounds and building blocks. Respective synthetic strategies are commonly used in the art. Details about protective groups and their introduction and removal are described in P. G. M. Wuts and T. W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4. ed. (2007), John Wiley & Sons, for example. Examples of protective groups which may be mentioned, are benzyl protective groups which may occur in the

form of benzyl ethers of hydroxy groups and benzyl esters of carboxylic acid groups from which the benzyl group can be removed by catalytic hydrogenation in the presence of a palladium catalyst, tert-butyl protective groups which may occur in the form of tert-butyl esters of carboxylic acid groups from which the tert-butyl group can be removed by treatment with trifluoroacetic acid, acyl protective groups which may be used to protect hydroxy groups and amino groups in the form of esters and amides and which can be cleaved by acidic or basic hydrolysis, and alkyloxycarbonyl protective groups which may occur in the form of tert-butoxycarbonyl derivatives of amino groups which can be cleaved by treatment with trifluoroacetic acid. Undesired reactions of carboxylic acid groups, for example the carboxylic acid group present in the compound of the formula III in case G is a carboxylic acid group in the desired compound of the formula I, can also be avoided by employing them in the reaction with the compounds of the formula II in the form of other esters, for example in the form of alkyl esters like the methyl or ethyl ester which can be cleaved by hydrolysis, for example by means of an alkaline metal hydroxide like sodium hydroxide or lithium hydroxide. As examples of a precursor group, the cyano group (NC-, N≡C-) may be mentioned which can be converted into a carboxylic acid group, a carboxylic acid ester group and a carboxamide group under hydrolytic conditions or into a aminomethyl group by reduction, and the nitro group which can be converted into an amino group by reduction, for example by catalytic hydrogenation or by reduction with sodium dithionite, for example. A further example of a precursor group is an oxo group, which may initially be present in the course of the synthesis of compounds of the formula I containing a hydroxy group, and which can be reduced, for example with a complex hydride such as sodium borohydride, or reacted with an organometallic compound, for example a Grignard compound. If any protective groups or precursor groups are present in the compounds of the formulae II and III and the direct product of the reaction is not yet the desired final compound, the removal of the protective group or conversion into the desired compound can in general also be carried out in situ.

The starting compounds for the synthesis of the compounds of the formula I can generally be prepared according to procedures described in the literature or analogously to such procedures, or are commercially available. As an example of the

synthesis of compounds of the formula II, synthetic procedures for the synthesis of compounds of the formula II in which A is C(R^1), D is N(R^2) and E is N, i.e. of 5-oxygen-substituted pyrazole-3-carboxylic acids and acid derivatives, are outlined in the following. In one such procedure, oxalacetic acid of the formula IV is reacted with a substituted hydrazine of the formula V in a solvent such as water in the presence of an acid, such as sulfuric acid, hydrochloric acid or acetic acid, to give a 5-hydroxy-pyrazole-3-carboxylic acid of the formula IIa in which R and R^1 are hydrogen and which can then be reacted with a compound of the formula III.



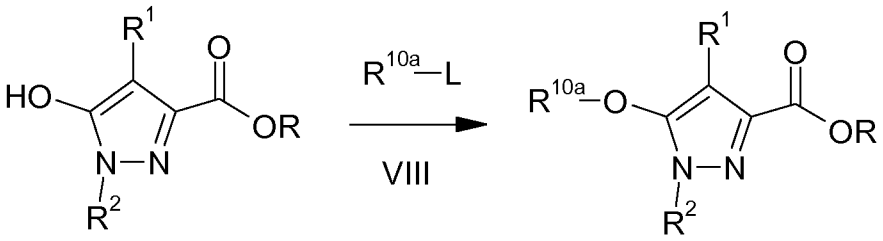
In a similar manner can diethyl oxalacetate, i.e. the compound of the formula VI in which R^1 is hydrogen and R' is ethyl, be reacted with a substituted hydrazine to give a compound of the formula IIa in which R^1 is hydrogen and R is ethyl, and can substituted oxalylacetates, for example compounds of the formula VI in which R^1 is an alkyl group such as methyl or ethyl and R' is ethyl, be reacted with a substituted hydrazine, for example by heating the components and/or treating them with a base such as an alkaline metal hydroxide like sodium hydroxide or potassium hydroxide, to give a compound of the formula IIa in which R^1 is hydrogen or has another meaning than hydrogen, respectively, and R is an alkyl group, as described in S. Sugiura et al., J. Med. Chem. 20 (1997), 80-85; P. E. Gagnon et al., Can. J. Chem. 30 (1952), 904-914; or JP 2000/169453, for example. Compounds of the formula IIa, in which R^1 is

hydrogen and R is an alkyl group such as methyl, can also be prepared by reaction of an acetylenedicarboxylate of the formula VII, for example dimethyl acetylenedicarboxylate, with a hydrazine derivative in a solvent such as an alcohol like methanol in the presence of a base such as a tertiary amine, for example triethylamine or EDIA (cf. E. Buchner, Chem. Ber. 22 (1889), 2929-2932). The groups R^1 and R^2 in the compounds of the formulae IIa, V and VI are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. Depending on the individual case, in these procedures R^1 is in particular hydrogen or a group such as (C_1-C_6)-alkyl, for example methyl or ethyl, and R^2 is in particular an aromatic group such as an optionally substituted phenyl group or aromatic heterocyclic group. The group R' in the compounds of the formulae VI and VII is (C_1-C_4)-alkyl, for example methyl or ethyl. As indicated, the group R in the compounds of the formula IIa can be hydrogen or (C_1-C_4)-alkyl, for example methyl or ethyl. The compounds of the formula IIa, as well as other suitable compounds occurring in the synthesis of the compounds of the formula I and the compounds of the formula I themselves, can also be present in other tautomeric forms, in particular the form in which the hydroxy group in 5-position is present as an oxo group and the ring nitrogen atom in 2-position carries a hydrogen atom.

If desired for the intended use of the compound of the formula IIa in the synthesis of the compound of the formula I, a compound of the formula IIa in which R is hydrogen, i.e. a carboxylic acid, can easily be converted into a compound of the formula IIa in which is R is (C_1-C_4)-alkyl, or into another carboxylic acid ester, as well as a compound of the formula IIa is (C_1-C_4)-alkyl can be converted into a compound of the formula IIa in which R is hydrogen. Such conversions can be performed under standard conditions which are well known to a person skilled in the art. For example, an esterification of a carboxylic acid to give an ester such as a methyl or ethyl ester can be performed by treating the carboxylic acid in the respective alcohol as solvent with an acid like hydrogen chloride or with thionyl chloride, and a saponification of a carboxylic acid ester such as a methyl or ethyl ester to give the carboxylic acid can be performed by treating the ester in a solvent such as an alcohol like methanol or ethanol, an ether like

THF or dioxane, or a ketone like methyl isobutyl ketone, or a mixture thereof in the presence of water with a base such as an alkaline metal hydroxide like sodium hydroxide or lithium hydroxide. This applies just so to carboxylic acid groups and carboxylic acid ester groups in other compounds occurring in the synthesis of the compounds of the formula I.

Compounds of the formula IIa can readily be converted into compounds of the formula IIb, which are substituted on the hydroxy group in 5-position and which can likewise be reacted with a compound of the formula III, by reaction with an electrophilic reagent of the formula VIII.



IIa IIb

The groups R^1, R^2 and R in the compounds of the formula IIb are defined as in the compounds of the formula IIb. The group R^{10a} in the compounds of the formulae IIb and VIII is chosen from the series consisting R^{11}, R^{12}-N(R^{13})-C(O)- and Het^2-C(O)- wherein R^{11}, R^{12}. R^{13} and Het^2 are defined as in the compounds of the formula I, except that R^{11} is not hydrogen, and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group, i.e. the group R^{10a}-O- is substantially defined as the group R^{10} in the compounds of the formula I, except that it is not a hydroxy group. The group L in the compounds of the formula VIII is a nucleophilically substitutable leaving group which can be replaced by the oxygen atom of the hydroxy group in the compound of the formula IIa in the respective reaction type, for example halogen such as fluorine, chlorine, bromine or iodine, or a sulfonyloxy group such as methanesulfonyloxy, trifluoromethanesulfonyloxy, toluenesulfonyloxy, methoxysulfonyloxy or ethoxysulfonyloxy, or L can also be a hydroxy group and in the latter case the

compounds of the formulae IIa and VIII reacted under the conditions of the Mitsunobu reaction, for example.

In case the group R^{10a} is R^{12}-N(R^{13})-C(O)- or Het^2-C(O)-, the group L in the respective compounds of the formula VIII advantageously is chlorine and the compound of the formula VIII thus is an acyclic or cyclic carbamyl chloride. The reaction of such a compound of the formula VIII with a compound of the formula IIa is generally carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or a chlorinated hydrocarbon like toluene, dichloromethane or dichloroethane, an ether like THF or dioxane, in the presence of a base such as an amine like triethylamine or EDIA, or an inorganic base like a basic alkaline metal salt, for example a carbonate like sodium carbonate or cesium carbonate, at temperatures from about 0 °C to about 80 °C, in particular from about 20 °C to about 60 °C.

In case the group R^{10a} in the compound of the formula VIII is R^{11}, the group R^{11} is a group such as alkyl, for example, the group L is halogen or a sulfonyloxy group and the compound of the formula VIII thus is an alkyl halide, an alkyl sulfonate or a dialkyl sulfate, or a respective compound of another type, the reaction of the compounds of the formulae IIa and VIII is an O-alkylation and constitutes a nucleophilic substitution reaction. Suitable conditions for such a reaction are well known to a person skilled in the art and have extensively been described in the literature, for example in S. Sugiura et al., J. Med. Chem. 80 (1977), 80-85; W.-M. Liu et al., J. Heterocycl. Chem. 44 (2007), 967-971; or US 5258397. Generally the reaction is carried out in an inert solvent, for example a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon such as benzene, toluene, chlorobenzene, dichloromethane, chloroform or dichloroethane, an ether such as THF, dioxane, dibutyl ether, diisopropyl ether or DME, an alcohol such as methanol, ethanol or isopropanol, a ketone such as acetone, butan-2-one or methyl isobutyl ketone, an ester such as ethyl acetate or butyl acetate, a nitrile such acetonitrile, an amide such as DMF or NMP, or a mixture of solvents, including two-phasic mixtures with aqueous solutions, at temperatures from about -20 °C to about 100 °C, for example at temperatures from about 0 °C to about 80 °C, depending on the particulars of the specific case. The reaction can also be carried out in the presence of an ionic

liquid. Generally it is favorable for enhancing the nucleophilicity of the compound of the formula IIa and/or binding an acid which is liberated during the reaction, to add a base, for example a tertiary amine, such as triethylamine, EDIA or N-methylmorpholine, or an inorganic base such as an alkaline metal hydride, hydroxide, carbonate or hydrogencarbonate like sodium hydride, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate or sodium hydrogencarbonate, or an alkoxide or amide such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide, potassium tert-butoxide, sodium amide or lithium diisopropylamide, wherein a compound of the formula IIa can also be treated with a base separately before the reaction with the compound of the formula VIII. By the choice of the reaction conditions, such as the solvent and the base, as well as the choice of the group L in the compound of the formula VIII, which compound can in the case that R^{10a} is methyl be a halide such as iodomethane or bromomethane, a sulfonate such as methyl tosylate, or a sulfate such as dimethyl sulfate, for example, it is also possible to control the regioselectivity of the reaction with the compound of the formula IIa which reaction can, besides on the oxygen atom of the hydroxy group in 5-position, also occur on the ring nitrogen atom in 2-position, as is known to a person skilled in the art. If a compound of the formula IIa in which R is hydrogen, is reacted with a compound of the formula VIII in which R^{10a} is R^{11}, besides on the hydroxy group in 5-position can a reaction with the compound of the formula VIII also occur on the carboxylic acid group, and the latter can be converted into an ester. For the subsequent reaction step, such an ester group can be converted in the carboxylic acid, as outlined above.

In case the group R^{10a} in the compound of the formula VIII is R^{11}, the group R^{11} is a group such as alkyl, for example, the group L is hydroxy and the compound of the formula VIII thus is an alkanol, or a respective compound of another type, the reaction of the compounds of the formulae IIa and VIII can be performed under the conditions of the Mitsunobu reaction, as mentioned above. The Mitsunobu reaction is generally performed in an inert solvent, such as a hydrocarbon or chlorinated hydrocarbon like toluene or dichloromethane, or an ether like THF or dioxane, in the presence of an azodicarboxylate such as diethyl azodicarboxylate, diisopropyl azodicarboxylate or

di(4-chlorobenzyl) azodicarboxylate, and a phosphine such as triphenylphosphine or tributylphosphine, at temperatures from about 0 °C to about 40 °C, for example at about room temperature (cf. O. Mitsunobu, Synthesis (1981), 1-28).

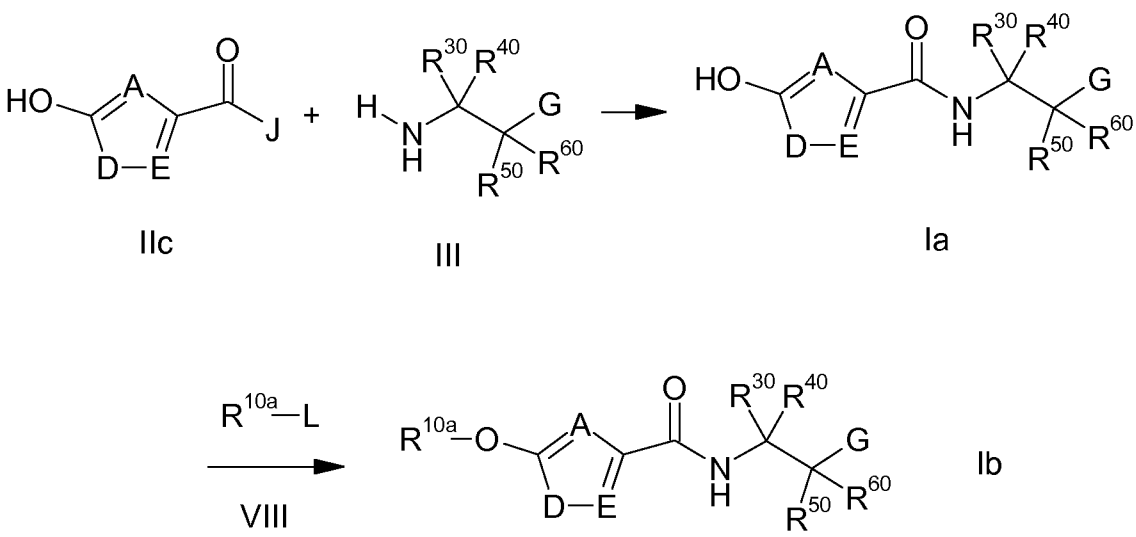
Compounds of the formula II for use in the synthesis of compounds of the formula I in which the groups A, D and E have other meanings than in the compounds of the formulae IIa and IIb which are exemplarily discussed above, can likewise be prepared according to procedures, or analogously to procedures, which are described in the literature and are generally known to a person skilled in the art, the synthetic strategy in a specific case being dependent on the kind of the heterocycle. For example, a procedure for the synthesis of compounds of the formula II in which A is N, D is N(R^2) and E is N, i.e. of 5-oxygen-substituted [1,2,4]triazole-3-carboxylic acid derivatives, which comprises the alcoholysis of 2-imino-1,3,4-oxadiazole derivatives, is described in DD 226883. The oxadiazole derivatives may be obtained from acylhydrazines by reaction with a cyanate as described in M. Neitzel et al., Arch. Pharm. 313 (1980), 867-878. A procedure for the synthesis of compounds of the formula II in which A is N, D is N(R^2) and E is C(R^3), i.e. of 2-oxygen-substituted imidazole-4-carboxylic acid derivatives, which comprises the reaction of an alpha-diazo-beta-ketoester with a substituted urea in the presence of a rhodium catalyst, is described in S.-H. Lee et al., Org. Lett. 5 (2003), 511-514 and WO 2008/139941. The hydroxy group in the 2-position of the obtained imidazole derivative can then by alkylated with triethyloxonium tetrafluoroborate, for example. A procedure for the synthesis of compounds of the formula II in which A is C(R^1), D is N(R^2) and E is C(R^3), i.e. of 5-oxygen-substituted pyrrole-3-carboxylic acid derivatives, which comprises the reaction of an alpha-dicarbonyl compound with an N-substituted beta-amino-acrylic acid ester, is described in E. Caballero et al., Tetrahedron 50 (1994), 7849-7865. A procedure for the synthesis of compounds of the formula II in which A is N, D is O and E is C(R^3), i.e. of 2-oxygen-substituted [1,3]oxazole-4-carboxylic acid derivatives, which comprises the exchange of the chlorine atom in ethyl 2-chloro-oxazole-3-carboxylate with an oxygen substituent, is described in G. L. Young et al., Tetrahedron Lett. 45 (2004), 3797-3801; and WO 2007/000582. The 2-chloro-oxazole-3-carboxylate may be obtained by condensation of ethyl bromopyruvate and urea, diazotation of the obtained 2-amino-

oxazole derivative and treatment with copper chloride as described in K. J. Hodgetts et al., Org. Lett. 4 (2002), 2905-2907. A similar procedure for the synthesis of compounds of the formula II in which A is N, D is S and E is C(R^3), i.e. of 2-oxygen-substituted [1,3]thiazole-4-carboxylic acid derivatives, which comprises the exchange of the bromine atom in ethyl 2-bromo-thiazole-3-carboxylates, which may be obtained from halo-pyruvates by condensation with thiourea and diazotation of the obtained 2-amino-thiazole derivative and treatment with a copper bromide as is also described in T. R. Kelly et al., J. Org. Chem. 61 (1996), 4623-4633, with an oxygen substituent, is described in WO 94/27983; WO 02/14311 and WO 2009/104155. Likewise further compounds of the formula II can be prepared.

The β-amino acids and derivatives of the formula III are commercially available or can be synthesized by well-known standard methods, or analogously to such methods, from readily available starting compounds. For example, for the preparation of β-amino acids and their alkyl esters of the formula III in which R^{50} and R^{60} are hydrogen, can carbonyl compounds of the formula R^{30}-C(O)-R^{40}, in particular aldehydes of the formula R^{32}-C(O)-H, be reacted with malonic acid mono-ethyl ester and ammonia in the presence of a base such as an alkaline metal hydroxide like potassium hydroxide in a solvent such as an alcohol like ethanol, as described in V. M. Rodionov et al., Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. (1952), 696-702 (Chem. Abstr. 47 (1953), abstr. no. 61888), or ammonia added to the double bond in the condensation product of the carbonyl compound with malonic acid or diethyl malonate and in the case of the condensation product with diethyl malonate the reaction product treated with an acid such as hydrochloric acid, as described in V. Scudi, J. Am. Chem. Soc. 57 (1935), 1279; or M. K. Tse et al., Chem. Eur. J. 12 (2006), 1855-1874, and in the obtained product an ester group hydrolyzed to the carboxylic acid, or a carboxylic acid group esterified, respectively, as desired and outlined above. Enantiomerically pure such compounds of the formula III, for example, can be obtained from the racemic compounds by crystallization of a salt with an optically active acid, such as tartaric acid, by stereoselective enzymatic or microbial degradation, for example as described in the mentioned article by M. K. Tse et al., or in J. Mano et al., Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 70 (2006), 1941-1946. In another strategy for the

synthesis of such compounds, in particular compounds in which R^{40}, R^{50} and R^{60} are hydrogen and R^{30} is R^{32}, the respective 3-substituted acrylic acid, which can be obtained from the corresponding aldehyde, is converted into the acid chloride, for example with oxalyl chloride, and the acid chloride converted with an alcohol into an ester, for example into the tert-butyl ester using tert-butanol, and the amino group is then introduced by reaction with the lithium salt of an optically active amine, for example the lithium salt of (R)-(+)-N-benzyl-N-(1-phenylethyl)amine, and in the obtained 3-substituted tert-butyl 3-(N-benzyl-N-(1-phenylethyl)amino)propionate the benzyl group and the phenylethyl group is cleaved off by means of catalytic hydrogenation (cf. S. G. Davies et al., Tetrahedron: Asymmetry 2 (1991), 183-186); S. G. Davies et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1994), 1129-1139).

The introduction of the structural moieties of the compounds of the formula in the course of the synthesis can also occur in another order than outlined above. For example, in the case of compounds of the formula I in which R^{10} is another group than hydroxy, instead of preparing a compound of the formula II which contains the group R^{10} and reacting it with a compound of the formula III, also a compound of the formula IIc, which specifically comprises a hydroxy group in place of the group R^{10}, can be reacted with a compound of the formula III, and the obtained compound of the formula Ia then modified on the hydroxy group by reaction with a compound of the formula VIII to give a compound of the formula I in which R^{10} is different from hydroxy, i.e. a compound of the formula Ib. At the end, like in the compounds of the formula I when prepared as outlined above, any protective groups in the compounds of the formula Ib may still be deprotected and/or precursor group converted into the final groups.



The groups A, D, E, G, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} in the compounds of the formulae Ia, Ib and IIc are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group which is later converted into the final group. The group J in the compounds of the formula IIc is defined as in the compounds of the formula II. The group R^{10a} in the compounds of the formula Ib is defined as in the compounds of the formulae IIb and VIII. The explanations given above on the reaction of the compounds of the formulae II and III and the reaction of the compounds of the formulae IIa and VIII apply correspondingly to the reaction of the compounds of the formulae IIc and III and the reaction of the compounds Ia and VIII, respectively.

For obtaining further compounds of the formula I, various transformations of functional groups can be carried out under standard conditions in compounds of the formula I or intermediates or starting compounds of the synthesis of the compounds of the formula I. For example, a hydroxy group, including a hydroxy group representing R^{10} in a compound of the formula I, can be etherified, as outlined above, for example by alkylation with a halogen compound, for example a bromide or iodide, in the presence of a base such an alkali metal carbonate like potassium carbonate or cesium carbonate in an inert solvent such as an amide like DMF or NMP or a ketone like acetone or butan-2-one, or with the respective alcohol under the conditions of the Mitsunobu reaction referred to above. A hydroxy group can be esterified to give a

carboxylic acid ester or a sulfonic acid ester, or converted into a halide by treatment with a halogenating agent. Halogen atoms can also be introduced by means of suitable halogenating agents which replace a hydrogen atom in the starting compound, for example by means of elemental bromine, sulfuryl chloride or 1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate), which introduce a bromine, chlorine and fluorine substituent, respectively, for example in the 4-position of a compound of the formula IIb. A halogen atom can generally be replaced with a variety of groups in substitution reactions which may also be transition-metal catalyzed reactions. A nitro group can be reduced to an amino group, for example by catalytic hydrogenation. An amino group can be modified under standard conditions for alkylation, for example by reaction with a halogen compound or by reductive amination of a carbonyl compound, or for acylation or sulfonylation, for example by reaction with an activated carboxylic acid or a carboxylic acid derivate like an acid chloride or anhydride or a sulfonic acid chloride. A carboxylic ester group can be hydrolyzed under acidic or basic conditions to give a carboxylic acid. An acid group can be activated or converted into a reactive derivative as outlined above and reacted with an alcohol or an amine or ammonia to give an ester or amide. A primary amide can be dehydrated to give a nitrile. A sulfur atom in an alkyl-S- group or in a heterocyclic ring can be oxidized with a peroxide like hydrogen peroxide or a peracid to give a sulfoxide moiety S(O) or a sulfone moiety $S(O)_2$. A carboxylic acid group, carboxylic acid ester group and a ketone group can be reduced to an alcohol, for example with a complex hydride such al lithium aluminium hydride, lithium borohydride or sodium borohydride, or reacted with an organometallic compound or a Grignard compound to give an alcohol. Primary and secondary hydroxy groups can also be oxidized to the oxo groups. All reactions in the preparation of the compounds of the formula I are known per se and can be carried out in a manner familiar to a person skilled in the art according to, or analogously to, procedures which are described in the standard literature, for example in Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry, Thieme; or Organic Reactions, John Wiley & Sons; or R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2. ed. (1999), John Wiley & Sons, and the references quoted therein.

Another subject of the present invention are the novel starting compounds and intermediates occurring in the synthesis of the compounds of the formula I, including the compounds of the formulae Ia, Ib, II, IIa, IIb, IIc, III, V, VI and VIII, wherein the groups A, D, E, G, J, L, R^2, R^{10}, R^{10a}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} are defined as above, in any of their stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, and their salts, and solvates of any of them, and their use as synthetic intermediates or starting compounds. All general explanations, specifications of embodiments and definitions of numbers and groups given above with respect to the compounds of the formula I apply correspondingly to the said intermediates and starting compounds. A subject of the invention are in particular the novel specific starting compounds and intermediates described herein. Independently thereof whether they are described as a free compound and/or as a specific salt, they are a subject of the invention both in the form of the free compounds and in the form of their salts, and if a specific salt is described, additionally in the form of this specific salt.

The compounds of the formula I inhibit the protease cathepsin A as can be demonstrated in the pharmacological test described below and in other tests which are known to a person skilled in the art. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates therefore are valuable pharmaceutical active compounds. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can be used for the treatment of cardiovascular diseases such as heart failure including systolic heart failure, diastolic heart failure, diabetic heart failure and heart failure with preserved ejection fraction, cardiomyopathy, myocardial infarction, left ventricular dysfunction including left ventricular dysfunction after myocardial infarction, cardiac hypertrophy, myocardial remodeling including myocardial remodeling after infarction or after cardiac surgery, valvular heart diseases, vascular hypertrophy, vascular remodeling including vascular stiffness, hypertension including pulmonary hypertension, portal hypertension and systolic hypertension, atherosclerosis, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), restenosis, thrombosis and vascular permeability disorders, ischemia and/or reperfusion damage including ischemia and/or reperfusion damage of the heart and ischemia and/or reperfusion damage of the retina, inflammation and inflammatory diseases such as rheumatoid

arthritis and osteoarthritis, renal diseases such as renal papillary necrosis and renal failure including renal failure after ischemia/reperfusion, pulmonary diseases such as cystic fibrosis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, acute respiratory dystress syndrome (ARDS), respiratory tract infections and lung carcinoma, immunological diseases, diabetic complications including diabetic nephropathy and diabetic cardiomyopathy, fibrotic diseases such as pulmonary fibrosis including idiopathic lung fibrosis, cardiac fibrosis, vascular fibrosis, perivascular fibrosis, renal fibrosis including renal tubulointerstitial fibrosis, fibrosing skin conditions including keloid formation, collagenosis and scleroderma, and liver fibrosis, liver diseases such as liver cirrhosis, pain such as neuropathic pain, diabetic pain and inflammatory pain, macular degeneration, neurodegenerative diseases or psychiatric disorders, or for cardioprotection including cardioprotection after myocardial infarction and after cardiac surgery, or for renoprotection, for example. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can be used as diuretic (stand-alone treatment or in combination with established diuretics). The treatment of diseases is to be understood as meaning both the therapy of existing pathological changes or malfunctions of the organism or of existing symptoms with the aim of relief, alleviation or cure, and the prophylaxis or prevention of pathological changes or malfunctions of the organism or of symptoms in humans or animals which are susceptible thereto and are in need of such a prophylaxis or prevention, with the aim of a prevention or suppression of their occurrence or of an attenuation in the case of their occurrence. For example, in patients who on account of their disease history are susceptible to myocardial infarction, by means of the prophylactic or preventive medicinal treatment the occurrence or re-occurrence of a myocardial infarction can be prevented or its extent and sequelae decreased, or in patients who are susceptible to attacks of asthma, by means of the prophylactic or preventive medicinal treatment such attacks can be prevented or their severity decreased. The treatment of diseases can occur both in acute cases and in chronic cases. The efficacy of the compounds of the formula I can be demonstrated in the pharmacological test described below and in other tests which are known to a person skilled in the art. The compounds of the formula I with G selected from R^{72}-N(R^{73})-C(O)- and their physiologically acceptable salts and solvates can also be used as prodrugs.

The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can therefore be used in animals, in particular in mammals and specifically in humans, as a pharmaceutical or medicament on their own, in mixtures with one another or in the form of pharmaceutical compositions. A subject of the present invention also are the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates for use as a pharmaceutical, as well as pharmaceutical compositions and medicaments which comprise an efficacious dose of at least one compound of the formula I and/or a physiologically acceptable salt thereof and/or solvate thereof as an active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier, i.e. one or more pharmaceutically innocuous, or nonhazardous, vehicles and/or excipients, and optionally one or more other pharmaceutical active compounds. A subject of the present invention furthermore are the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates for use in the treatment of the diseases mentioned above or below, including the treatment of any one of the mentioned diseases, for example the treatment of heart failure, myocardial infarction, cardiac hypertrophy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, cardiac fibrosis, or ischemia and/or reperfusion damage, or for cardioprotection, the use of the compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates for the manufacture of a medicament for the treatment of the diseases mentioned above or below, including the treatment of any one of the mentioned diseases, for example the treatment of heart failure, myocardial infarction, cardiac hypertrophy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, cardiac fibrosis, or ischemia and/or reperfusion damage, or for cardioprotection, wherein the treatment of diseases comprises their therapy and prophylaxis as mentioned above, as well as their use for the manufacture of a medicament for the inhibition of cathepsin A. A subject of the invention also are methods for the treatment of the diseases mentioned above or below, including the treatment of any one of the mentioned diseases, for example the treatment of heart failure, myocardial infarction, cardiac hypertrophy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, cardiac fibrosis, or ischemia and/or reperfusion damage, or for cardioprotection, which comprise administering an efficacious amount of at least one compound of the formula I and/or a physiologically acceptable salt thereof and/or

solvate thereof to a human or an animal which is in need thereof. The compounds of the formula I and pharmaceutical compositions and medicaments comprising them can be administered enterally, for example by oral, sublingual or rectal administration, parenterally, for example by intravenous, intramuscular, subcutaneous or intraperitoneal injection or infusion, or by another type of administration such as topical, percutaneous, transdermal, intra-articular or intraocular administration.

The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts and solvates can also be used in combination with other pharmaceutical active compounds, wherein in such a combination use the compounds of the formula I and/or their physiologically acceptable salts and/or solvates and one or more other pharmaceutical active compounds can be present in one and the same pharmaceutical composition or in two or more pharmaceutical compositions for separate, simultaneous or sequential administration. Examples of such other pharmaceutical active compounds are diuretics, aquaretics, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin inhibitors, beta blockers, digoxin, aldosterone antagonists, NO donors, nitrates, hydralazines, ionotropes, vasopressin receptor antagonists, soluble guanylate cyclase activators, statins, peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-α) activators, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-γ) activators, rosiglitazone, pioglitazone, metformin, sulfonylureas, glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists, dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) inhibitors, insulins, anti-arrhythmics, endothelin receptor antagonists, calcium antagonists, phosphodiesterase inhibitors, phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors, factor II/factor IIa inhibitors, factor IX/factor IXa inhibitors, factor X/factor Xa inhibitors, factor XIII/factor XIIIa inhibitors, heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, P2Y12 receptor antagonists, clopidogrel, coumarins, cyclooxygenase inhibitors, acetylsalicylic acid, RAF kinase inhibitors and p38 mitogen-activated protein kinase inhibitors. A subject of the present invention also is the said combination use of any one or more of the compounds of the formula I disclosed herein and their physiologically acceptable salts and solvates, with any one or more, for example one or two, of the mentioned other pharmaceutical active compounds.

The pharmaceutical compositions and medicaments according to the invention normally contain from about 0.5 to about 90 percent by weight of compounds of the formula I and/or physiologically acceptable salts and/or solvates thereof, and an amount of active ingredient of the formula I and/or its physiologically acceptable salt and/or solvate which in general is from about 0.2 mg to about 1.5 g, particularly from about 0.2 mg to about 1 g, more particularly from about 0.5 mg to about 0.5 g, for example from about 1 mg to about 0.3 g, per unit dose. Depending on the kind of the pharmaceutical composition and other particulars of the specific case, the amount may deviate from the indicated ones. The production of the pharmaceutical compositions and medicaments can be carried out in a manner known per se. For this, the compounds of the formula I and/or their physiologically acceptable salts and/or solvates are mixed together with one or more solid or liquid vehicles and/or excipients, if desired also in combination with one or more other pharmaceutical active compounds such as those mentioned above, and brought into a suitable form for dosage and administration, which can then be used in human medicine or veterinary medicine.

As vehicles, which may also be looked upon as diluents or bulking agents, and excipients suitable organic and inorganic substances can be used which do not react in an undesired manner with the compounds of the formula I. As examples of types of excipients, or additives, which can be contained in the pharmaceutical compositions and medicaments, lubricants, preservatives, thickeners, stabilizers, disintegrants, wetting agents, agents for achieving a depot effect, emulsifiers, salts, for example for influencing the osmotic pressure, buffer substances, colorants, flavorings and aromatic substances may be mentioned. Examples of vehicles and excipients are water, vegetable oils, waxes, alcohols such as ethanol, isopropanol, 1,2-propanediol, benzyl alcohols, glycerol, polyols, polyethylene glycols or polypropylene glycols, glycerol triacetate, polyvinylpyrrolidone, gelatin, cellulose, carbohydrates such as lactose or starch like corn starch, sodium chloride, stearic acid and its salts such as magnesium stearate, talc, lanolin, petroleum jelly, or mixtures thereof, for example saline or mixtures of water with one or more organic solvents such as mixtures of water with alcohols. For oral and rectal use, pharmaceutical forms such as, for example, tablets,

film-coated tablets, sugar-coated tablets, granules, hard and soft gelatin capsules, suppositories, solutions, including oily, alcoholic or aqueous solutions, syrups, juices or drops, furthermore suspensions or emulsions, can be used. For parenteral use, for example by injection or infusion, pharmaceutical forms such as solutions, for example aqueous solutions, can be used. For topical use, pharmaceutical forms such as ointments, creams, pastes, lotions, gels, sprays, foams, aerosols, solutions or powders can be used. Further suitable pharmaceutical forms are, for example, implants and patches and forms adapted to inhalation. The compounds of the formula I and their physiologically acceptable salts can also be lyophilized and the obtained lyophilizates used, for example, for the production of injectable compositions. In particular for topical application, also liposomal compositions are suitable. The pharmaceutical compositions and medicaments can also contain one or more other active ingredients and/or, for example, one or more vitamins.

As usual, the dosage of the compounds of the formula I depends on the circumstances of the specific case and is adjusted by the physician according to the customary rules and procedures. It depends, for example, on the compound of the formula I administered and its potency and duration of action, on the nature and severity of the individual syndrome, on the sex, age, weight and the individual responsiveness of the human or animal to be treated, on whether the treatment is acute or chronic or prophylactic, or on whether further pharmaceutical active compounds are administered in addition to a compound of the formula I. Normally, in the case of administration to an adult weighing about 75 kg, a dose from about 0.1 mg to about 100 mg per kg per day, in particular from about 1 mg to about 20 mg per kg per day, for example from about 1 mg to about 10 mg per kg per day (in each case in mg per kg of body weight), is administered. The daily dose can be administered in the form of a single dose or divided into a number of individual doses, for example two, three or four individual doses. The administration can also be carried out continuously, for example by continuous injection or infusion. Depending on the individual behavior in a specific case, it may be necessary to deviate upward or downward from the indicated dosages.

Besides as a pharmaceutical active compound in human medicine and veterinary medicine, the compounds of the formula I can also be employed as an aid in biochemical investigations or as a scientific tool or for diagnostic purposes, for example in in-vitro diagnoses of biological samples, if an inhibition of cathepsin A is intended. The compounds of the formula I and their salts can also be used as intermediates, for example for the preparation of further pharmaceutical active substances.

The following examples illustrate the invention.

Abbreviations

ACN	acetonitrile
DCM	dichloromethane
DMF	N,N-dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EA	ethyl acetate
EDIA	N-ethyl-diisopropylamine
FA	formic acid
MOH	methanol
NEM	N-ethyl-morpholine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TOTU	O-(cyano(ethoxycarbonyl)methyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate

When example compounds containing a basic group were purified by preparative high pressure liquid chromatography (HPLC) on reversed phase (RP) column material and, as customary, the eluent was a gradient mixture of water and acetonitrile containing trifluoroacetic acid, they were in part obtained in the form of their acid addition salts with trifluoroacetic acid, depending on the details of the work-up such as evaporation or lyophilization conditions. In the names of the example compounds and the structural

formulae such contained trifluoroacetic acid is not specified. Likewise are other acid components of example compounds obtained in the form of an acid addition salt in general not specified in the name and the formula.

The prepared compounds were in general characterized by spectroscopic data and chromatographic data, in particular mass spectra (MS) and HPLC retention times (Rt; in min) which were obtained by combined analytical HPLC/MS characterization (LC/MS), and/or nuclear magnetic resonance (NMR) spectra. Unless specified otherwise, ^{1}H-NMR spectra were recorded at 500 MHz in D_6-DMSO as solvent at 298 K. In the NMR characterization, the chemical shift δ (in ppm), the number of hydrogen atoms (H), and the multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: doublet of doublets, t: triplet, q: quartet, m: multiplet) of the peaks as determined from the graphically depicted spectra are given. In the MS characterization, in general the mass number (m/z) of the peak of the molecular ion [M], for example [M^+], or of a related ion such as the ion [M+1], for example [$(M+1)^+$], i.e. the protonated molecular ion [$(M+H)^+$], or the ion [M-1], for example [$(M-1)^-$], i.e. the deprotonated molecular ion [$(M-H)^-$], which was formed depending on the ionization method used, is given. Generally, the ionization method was electrospray ionization (ES).The particulars of the LC/MS methods used are as follows.

Method LC1

Column: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2.1 mm, 4 µm; flow: 1.3 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: from 95 % A + 5 % B to 5 % A +95 % B within 2.5 min; MS ionization method: ES^+

Method LC2

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.08 % FA; gradient: from 97 % A + 3 % B to 40 % A +60 % B within 3.5 min, then to 2 % A + 98 % B within 0.5 min, then 2 % A + 98 % B for 1.0 min, then to 97 % A + 3 % B within 0.2 min, then 97 % A + 3 % B for 1.3 min; MS ionization method: ES^-

Method LC3

Column: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2.1 mm, 4 µm; flow: 1.0 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 98 % A + 2 % B for 1.0 min, then to 5 % A +95 % B within 4.0 min, then 5 % A + 95 % B for 1.25 min; MS ionization method: ES^+

Method LC4

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min; 40 °C; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.1 % FA; gradient: from 97 % A + 3 % B to 40 % A + 60 % B within 3.5 min, then to 2 % A + 98 % B within 0.5 min, then 2 % A + 98 % B for 1.0 min, then to 97 % A + 3 % B within 0.2 min, then 97 % A + 3 % B for 1.3 min; MS ionization method: ES^-

Method LC5

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; 40 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: from 95 % A + 5 % B to 5 % A + 95 % B within 3.3 min, then 5 % A + 95 % B for 0.55 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.15 min; MS ionization method: ES^+

Method LC6

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; 50 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 95 % A + 5 % B for 0.2 min, then to 5 % A +95 % B within 2.2 min, then 5 % A + 95 % B for 1.1 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.9 min; MS ionization method: ES^+

Method LC7

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; 40 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 95 % A + 5 % B for 0.2 min, then to 5 % A +95 % B within 2.2 min, then 5 % A + 95 % B for 0.8 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.7 min; MS ionization method: ES^+

Method LC8

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.7 ml/min; 40 °C; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 95 % A + 5 % B for 0.3 min, then to 5 % A +95 % B within 3.2 min, then 5 % A + 95 % B for 0.5 min; MS ionization method: ES^+

Method LC9

Column: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; flow: 2.0 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: ACN + 0.05 % TFA; gradient: 98 % A + 2 % B for 0.2 min, then to 2 % A + 98 % B within 2.2 min, then 2 % A + 98 % B for 0.8 min, then to 98 % A + 2 % B within 0.1 min, then 98 % A + 2 % B for 0.7 min; MS ionization method: ES^+

Method LC10

Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6 mm, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min; 45 °C; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.1 % FA; gradient: from 97 % A + 3 % B to 40 % A + 60 % B within 3.5 min, then to 2 % A + 98 % B within 0.5 min, then 2 % A + 98 % B for 1.0 min, then to 97 % A + 3 % B within 0.2 min, then 97 % A + 3 % B for 1.3 min; MS ionization method: ES^+

Method LC11

Column: Waters UPLC BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 µm; flow: 0.9 ml/min; 55 °C; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.08 % FA; gradient: from 95 % A + 5 % B to 5 % A + 95 % B within 1.1 min, then 5 % A + 95 % B for 0.6 min, then to 95 % A + 5 % B within 0.1 min, then 95 % A + 5 % B for 0.2 min; MS ionization method: ES^+

Method LC12

Column: YMC-Pack Jsphere H80, 33 x 2.1 mm, 4 µm; flow: 1.0 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.05 % TFA; eluent B: MOH + 0.05 % TFA; gradient: 98 % A + 2 % B for 1.0 min, then to 5 % A +95 % B within 4.0 min, then 5 % A + 95 % B for 1.25 min; MS ionization method: ES^+

Method LC13.

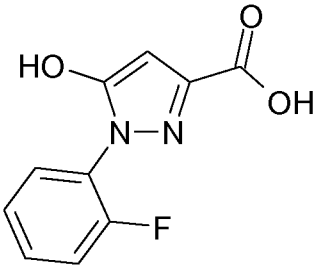
Column: Waters XBridge C18, 50 x 4.6, 2.5 µm; flow: 1.3 ml/min; room temperature; eluent A: water + 0.1 % FA; eluent B: ACN + 0.08 % FA; gradient: from 97 % A + 3 % B to 2 % A + 98 % B within 18.0 min, then 2 % A + 98 % B for 1.0 min, then to 97 % A + 3 % B within 0.5 min, then 97 % A + 3 % B for 0.5 min; MS ionization method: ES^+

Method LC14

Column: Waters XBridge C18 4.6*50 mm; 2,5um, flow: 1.3 ml/min; eluent A H_2O+0.1% FA; eluent B: ACN + 0.08% FA; gradient: from 97% A + 3% B to 2% A + 98% B within 18 min, then 2% A + 98% B for 1 min, then to 97% A + 3% B within 0.5 min then to 97:3 for 0.5 min.

Synthesis example 1

1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



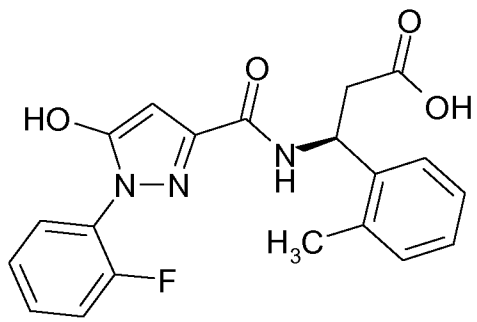
Sulfuric acid (400 ml) was added slowly to water (400 ml). After cooling to 5 °C, 2-fluoro-phenylhydrazine hydrochloride (123 g, 757 mmol) was added resulting in a brown suspension. Then a solution of oxalacetic acid (100 g, 757 mmol) in water (400 ml) was added slowly during a period of 25 min. After 2 h the conversion was complete and the solid was filtered. After washing with water the solid was dried. The product was obtained as light brown solid (151 g, 90 %).

Analogously as described in synthesis example 1, the following compounds were prepared:

5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(3,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(3-chloro-4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(5-chloro-pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(4-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(3,5-difluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(2,5-difluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(2,6-difluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(3-chloro-2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-cyclopentyl-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-cyclohexyl-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(3-sulfamoyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-hydroxy-1-(2-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-tert-butyl-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

Synthesis example 2

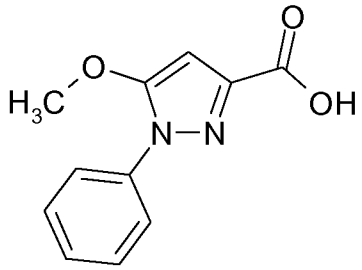
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid



0.45 mmol of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid were dissolved in 5 ml of DMF, 0.54 mmol of TOTU and 1.125 mmol of NEM were added, and the mixture was stirred for 5 min at room temperature. Then 0.495 mmol of (S)-3-amino-3-o-tolyl-propionic acid were added and the mixture stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated in vacuo and the residue subjected to preparative HPLC to give the title compound in a yield of 28 %.

Synthesis example 3

5-Methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



600 mg (2.94 mmol) of 5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid were dissolved in 30 ml of DMF, 1.92 (5.9 mmol) of cesium carbonate and 1.04 g (7.35 mmol) of iodomethane were added, and the resulting mixture was heated for 4 h to 80 °C. The mixture was filtrated and the solvent removed in vacuo. The residue was dissolved in 20 ml of MOH and 5.9 ml of an aqueous 1 M solution of sodium hydroxide. After stirring overnight the reaction was complete. The solvent was removed and the residue subjected to preparative HPLC to give the title compound in a yield of 38 %.

Analogously as described in synthesis example 3, the following compounds were prepared:

1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

1-(2-chloro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

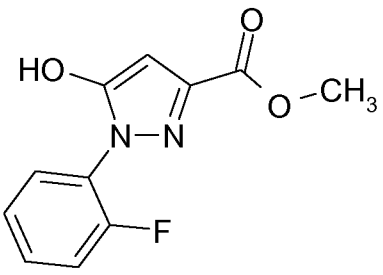
1-(3-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

1-(2,5-difluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

1-tert-butyl-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

Synthesis example 4

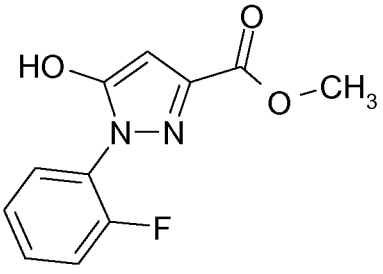
Methyl 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate



1 g (4.5 mmol) of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid was dissolved in 20 ml of MOH. 535 mg (4.5 mmol) of thionyl chloride was added with caution and the mixture is stirred for 4 h at room temperature. Then the solvent was removed in vacuo to give 900 mg (85 %) of the crude title compound which was used in the following step without further purification.

Synthesis example 5

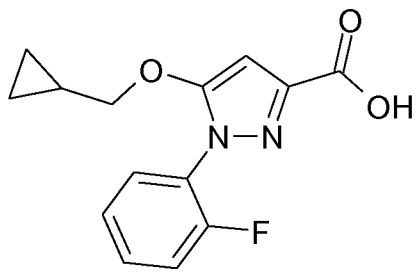
Methyl 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate



Dimethyl acetylenedicarboxylate (87.4 g, 757 mmol) was added to a solution of 2-fluoro-phenylhydrazine hydrochloride (100 g, 615 mmol) in methanol (1 l) at 0 °C. Then triethylamine (125 g, 1.23 mol) was added slowly during 60 min. The solution was stirred for 16 h at room temperature, the solvent then removed under reduced pressure and the residue dissolved in EA (500 ml). After washing with aqueous hydrochloric acid (500 ml), the solvent was removed under reduced pressure. The title compound was obtained as an almost white solid in quantitative yield.

Synthesis example 6

5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



Step 1: 5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester

150 mg (0.635 mmol) of methyl 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate were dissolved in 8 ml of THF. 207 mg (0.635 mmol) of cesium carbonate and 400 mg (2.96 mmol) of bromomethyl-cyclopropane were added and the mixture was heated to 50 °C for 6 h. Then the mixture was filtrated and the solvent removed in vacuo. The crude title compound was used in the next step without further purification.

Step 2: 5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

The crude compound obtained in step 1 was dissolved in 10 ml of methanol. 1.4 ml of an aqueous 1 M solution of sodium hydroxide were added and the mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue purified by preparative HPLC to give 102 mg (58 %) of the title compound

Analogously as described in synthesis example 6, the following compounds were prepared:

5-cyclopropylmethoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

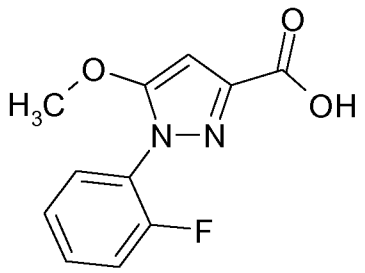
5-cyclopropylmethoxy-1-(2,6-difluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

5-dimethylcarbamoyl-methoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (using 2 equivalents of 2-chloro-N,N-dimethyl-acetamide instead of bromomethyl-cyclopropane in step 1)

1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (using 2 equivalents of 2-chloro-1-pyrrolidin-1-yl-ethanone instead of bromomethyl-cyclopropane in step 1)

Synthesis example 7

1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



Step 1: Methyl 1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylate

Potassium carbonate (27.8 g, 201 mmol) and water (3.62 g, 201 mmol) were added to a suspension of methyl 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate (31.6 g, 134 mmol) in methyl isobutyl ketone (323 ml) at room temperature. Then dimethyl sulfate (16.9 g, 134 mmol) was added slowly and the mixture was stirred for 2.5 h. Water was added and the phases were separated. The organic phase was evaporated to give 27.4 g of the title compound as a white solid.

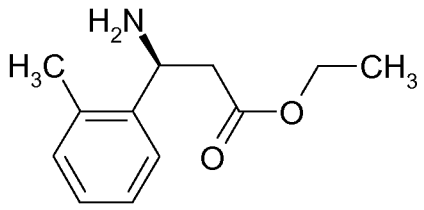
Step 2: 1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

109 ml of an aqueous 2 M solution of sodium hydroxide (218 mmol) were added to a solution of the crude methyl ester obtained in step 1 in methyl isobutyl ketone. After 16 h at room temperature the conversion was complete and the phases were separated.

The aqueous phase was acidified to pH 3 with hydrochloric acid and extracted with EA. The organic phases were evaporated to give 18.9 g (59 % over two steps) of the title compound.

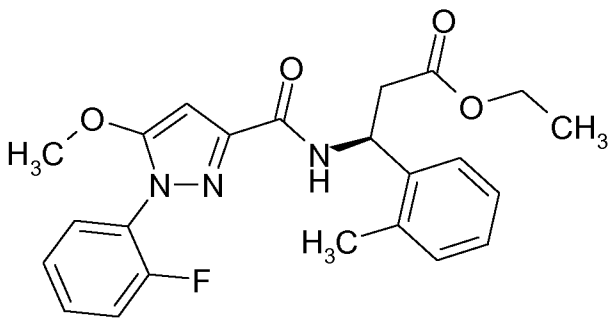
Analogously as described in synthesis example 7, the following compounds were prepared, using diethyl sulfate instead of dimethyl sulfate in step 1:
5-ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-ethoxy-1-(2-chloro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-ethoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

Synthesis example 8
Ethyl (S)-3-amino-3-(2-methyl-phenyl)-propionate



(S)-3-Amino-3-(2-methyl-phenyl)propionic acid (10.0 g, 55.8 mmol) was suspended in 2-methyltetrahydrofuran (100 ml) and ethanol (25.7 g, 558 mmol) was added. The mixture was heated to 80 °C and thionyl chloride (6.64 g, 55.8 mmol) was added slowly. After 2 h at 80 °C the solvents were almost completely removed by distillation. After cooling the mixture was stirred at room temperature for 16 h. Then more solvent was removed under reduced pressure to give the title compound in the form of ethyl (S)-3-amino-3-(2-methyl-phenyl)-propionate hydrochloride together with some 2-methyltetrahydrofuran in quantitative yield.

Synthesis example 9
Ethyl (S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionate



Step 1: 1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl chloride

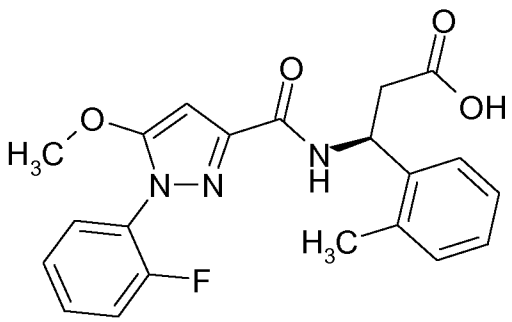
A suspension of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (39.1 g, 167 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (300 ml) was cooled to 0 °C and DMF (293 µl, 3.81 mmol) was added. Oxalyl chloride (23.1 g, 182 mmol) was added dropwise. After 16 h at room temperature ca. 100 ml of the solvent were removed by distillation. The resulting suspension of the title compound was used directly in the next step.

Step 2: Ethyl (S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionate

A solution of ethyl (S)-3-amino-3-(2-methyl-phenyl)-propionate hydrochloride (42.4 g, 174 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (200 ml) was added to the suspension of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl chloride in ca. 200 ml of 2-methyltetrahydrofuran obtained in step 1. Triethylamine (33.5 g, 331 mmol) was added dropwise under ice cooling. After the complete addition of the triethylamine the conversion was complete and water was added. The phases were separated and the organic phase was washed with water and evaporated. The residue was dissolved in 2-methyltetrahydrofuran (500 ml) and washed with 1 M hydrochloric acid. The organic phase was dried and the solvent was removed under reduced pressure to give 70.4 g (99 % over two step) of the title compound as a light brown oil.

Synthesis example 10

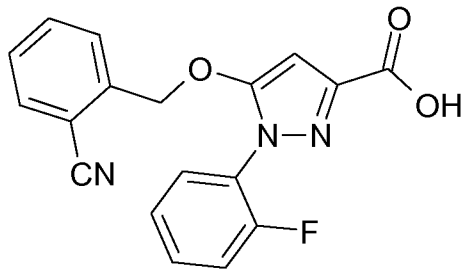
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid



82.8 ml of an aqueous 4 M solution of sodium hydroxide (331 mmol) were added to a solution of ethyl (S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionate (70.4 g, 165 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (500 ml) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 2 h, then at 40 °C for 2 h and then at room temperature for 16 h. The phases were separated and the aqueous phase acidified to pH 3 with hydrochloric acid. The product partially precipitated upon acidification. The aqueous filtrate was extracted with EA. The extracts were evaporated and the residue was washed with isopropyl acetate. The two batches were combined to give 53.6 g (82 %) of the title compound as a white crystalline powder.

Synthesis example 11

5-(2-Cyano-benzyloxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

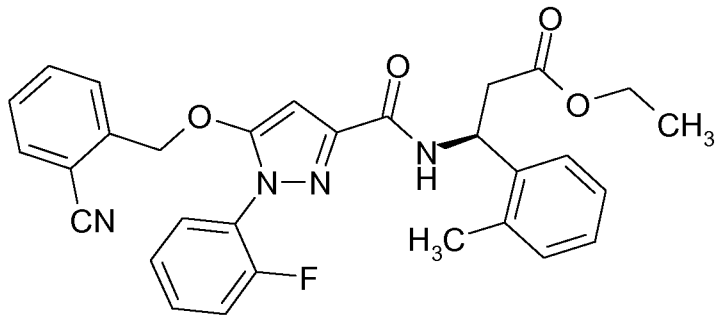


1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester (200 mg, 0.847 mmol) were dissolved in 5 ml of DMF and cesium carbonate (552 mg, 1.7 mmol) and 2-bromomethyl-benzonitrile (166 mg, 0.85 mmol) were added. The mixture was stirred for 5 h at 60 °C, filtrated and the solvent was removed in vacuo. The obtained residue of crude 5-(2-cyano-benzyloxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic

acid methyl ester (235 mg, 79 %) was dissolved in a mixture of THF, MOH and water (3 ml each), lithium hydroxide (64.1 mg, 2.7 mmol) was added, and the mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent the residue was subjected to column chromatography (silica gel, DCM/MOH 9:1) to give 195 mg (86 %) of the title compound.

Synthesis example 12

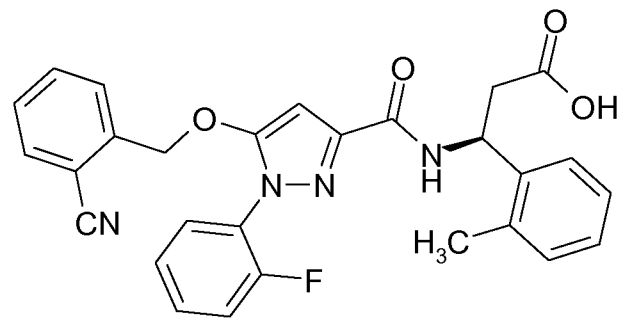
(S)-3-{[5-(2-Cyano-benzyloxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester



190 mg (0.56 mmol) of (2-cyano-benzyloxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid were dissolved in 6 ml of DMF, and 213.5 mg (0.56 mmol) of O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate and 145.5 mg (1.12 mmol) of NEM were added. Then 116.7 mg (0.56 mmol) of ethyl (S)-3-amino-3-(2-methyl-phenyl)-propionate were added and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue subjected to column chromatography (silica gel, DCM/MOH 100:1) to give 210 mg (71 %) of the title compound.

Synthesis example 13

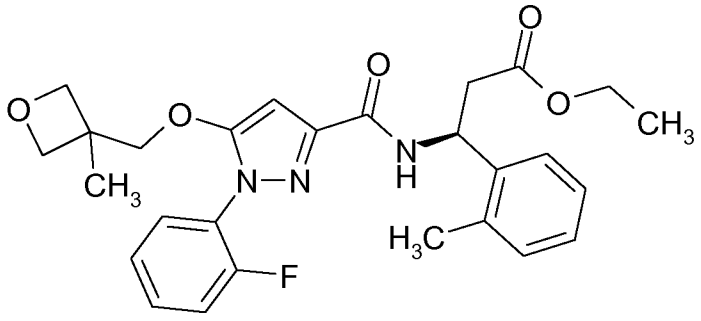
(S)-3-{[5-(2-Cyano-benzyloxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbon yl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid



210 mg (0.4 mmol) of (S)-3-{[5-(2-cyano-benzyloxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester were dissolved in a mixture of THF, MOH and water (2 ml each), lithium hydroxide (28.7 mg, 1.2 mmol) was added, and the mixture was stirred for 3 h at room temperature. After evaporation of the solvent the residue was subjected to aqueous work-up using EA and a 10 % aqueous solution of citric acid. After evaporation of the organic phase the residue was subjected to column chromatography (silica gel, DCM/MOH 10 : 1) to give 45 mg (23 %) of the title compound.

Synthesis example 14

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(3-methyl-oxetan-3-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid ethyl ester

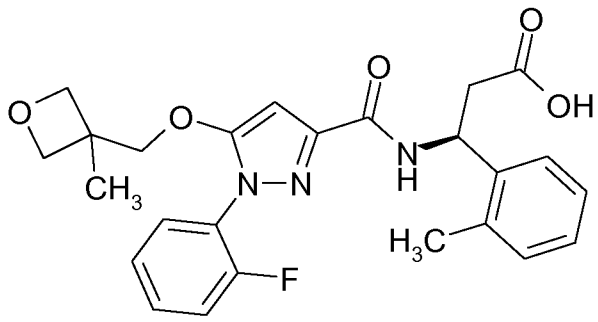


101 mg (0.245 mmol) of (S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid ethyl ester (prepared from 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid and ethyl (S)-3-amino-3-(2-methyl-phenyl)-propionate analogously as described in synthesis example 2) were dissolved in 3 ml of DMF, and 160 mg (0.5 mmol) of cesium carbonate and 41.3 mg (0.245

mmol) of 3-bromomethyl-3-methyl-oxetane were added. The mixture was stirred for 4 h at 65 °C. After evaporation of the solvent the residue was subjected to an aqueous work-up with EA and 10 % aqueous solution of citric acid. After removal of the solvent from the organic phase 100 mg (82 %) of the product are obtained.

Synthesis example 15

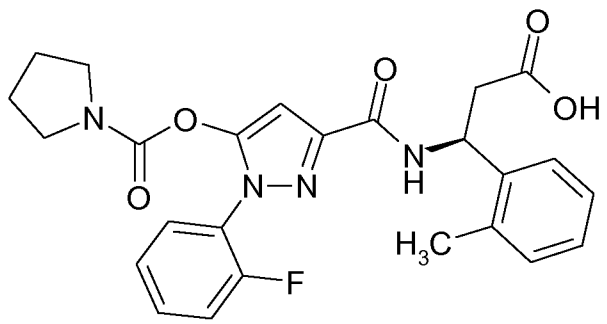
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(3-methyl-oxetan-3-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid



100 mg (0.2 mmol) of (S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(3-methyl-oxetan-3-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid ethyl ester were dissolved in a mixture of THF, MOH and water (2 ml each), and 14.5 mg (0.61 mmol) of lithium hydroxide were added. The mixture was stirred overnight at room temperature and the solvent removed. The residue was subjected to column chromatography (silica gel, DCM/MOH 9:1) to give 75 mg (75 %) of the title compound.

Synthesis example 16

Pyrrolidine-1-carboxylic acid 5-((S)-2-carboxy-1-o-tolyl-ethylcarbamoyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl ester



Step 1: 1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(pyrrolidine-1-carbonyloxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

150 mg (0.675 mmol) of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid were dissolved in 5 ml of THF. 440 mg (1.35 mmol) of cesium carbonate and 90.2 mg (0.675 mmol) of pyrrolidine-1-carbonyl chloride were added and the mixture was heated to 50 °C for 4 h. Then the mixture was filtrated and the filtrate containing the title compound directly used in the next step.

Step 2: Pyrrolidine-1-carboxylic acid 5-((S)-2-carboxy-1-o-tolyl-ethylcarbamoyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl ester

0.675 mmol of TOTU and 1.35 mmol of EDIA were added to the filtrate containing 1-(2-fluoro-phenyl)-5-(pyrrolidine-1-carbonyloxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid obtained in step 1. The mixture was stirred for 5 min at room temperature, and then 0.675 mmol of (S)-3-amino-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid were added and the mixture was stirred overnight at RT. Then the solvent was evaporated and the residue subjected to preparative HPLC to give the title compound in a yield of 67 %.

Analogously as described in synthesis example 16, step 1, the following compounds were prepared:

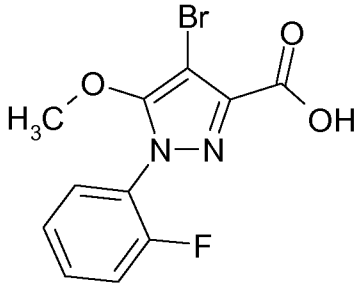
5-dimethylcarbamoyloxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

1-(2-fluoro-phenyl)-5-(piperidine-1-carbonyloxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

1-(2-fluoro-phenyl)-5-(methyl-phenyl-carbamoyloxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

Synthesis example 17

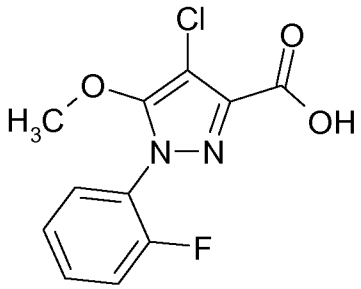
4-Bromo-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



50 mg (0.21 mmol) of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid were dissolved in 1.5 ml of acetic acid, sodium acetate (35 mg, 0.42 mmol) and bromine (50 mg, 0.21 mmol) were added and the mixture was stirred for 60 min. The solvent was removed in vacuo and the residue subjected to an aqueous work-up. The obtained crude title compound (60 mg) was used in the next step without further purification.

Synthesis example 18

4-Chloro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

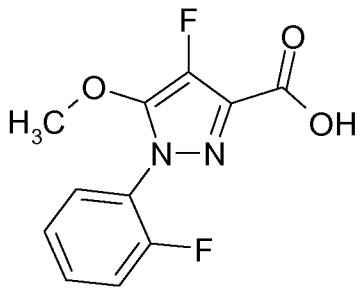


Step 1: 4-Chloro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester

300 mg (1. 2 mmol) of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester was dissolved in 3 ml of acetic acid. 162 mg (1.2 mmol) of sulfuryl chloride were added and the mixture stirred for 4 h at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue subjected to acidic aqueous work-up. The obtained crude title compound (330 mg) was used in the hydrolysis step without further purification.

Step 2: 4-Chloro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
The crude 4-chloro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester obtained (330 mg, 1.16 mmol) obtained in step 1 was dissolved in 6 ml of dioxane and 5.8 ml of an aqueous 1 M solution of lithium hydroxide were added. The mixture was stirred for 30 min at 56 °C. Acidic aqueous work-up gave 320 mg (100 %) of the title compound.

Synthesis example 19
4-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



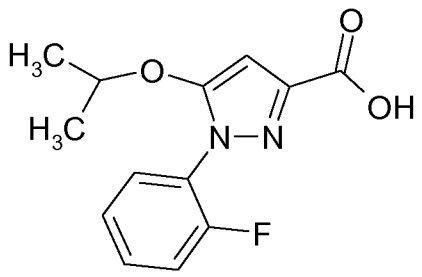
Step 1: 4-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester
200 mg (0.8 mmol) of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester were dissolved in 2 ml of acetonitrile and 745 mg (1.99 mmol) of 1-chloro-methyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate) (Selectfluor®) were added. The mixture was stirred overnight. Then, irrespective of the incomplete reaction, diethyl ether, water and 2 N hydrochloric acid were added, the organic phase was separated, the solvent evaporated and the residue subjected to preparative HPLC. 70 mg (33 %) of the title compound were obtained.

Step 2: 4-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
70 mg (0.26 mmol) of 4-fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester were dissolved in 1.3 ml of dioxane and 1.305 ml of a 1 M aqueous solution of lithium hydroxide were added. The mixture was stirred at 56 °C for 30 min, then water and 2 N hydrochloric acid were added and the mixture extracted with

diethyl ether. The organic phase was evaporated to give 67 mg (33 %) of the title compound.

Synthesis example 20

1-(2-Fluoro-phenyl)-5-isopropoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid



Step 1: Methyl 1-(2-fluoro-phenyl)-5-isopropoxy-1H-pyrazole-3-carboxylate

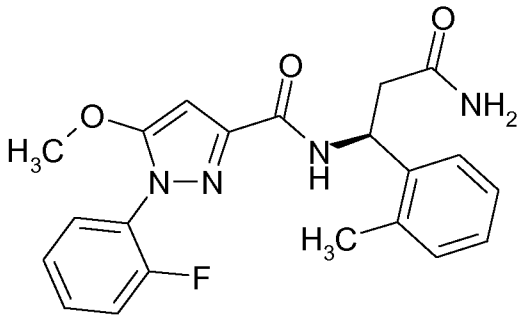
150 mg (0.635 mmol) of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester, 166.6 mg (0.635 mmol) of triphenylphosphine and 38.16 mg (0.635 mmol) of 2-propanol were dissolved in 1.5 ml of DCM, and then a solution of 0.635 mmol of di(4-chlorobenzyl) azodicarboxylate in 1.5 ml of DCM was added. After stirring at room temperature for 4 h, the mixture was filtered and the solvent removed in vacuo. The obtained crude title compound was used in the hydrolysis step without further purification.

Step 2: 1-(2-Fluoro-phenyl)-5-isopropoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

The crude methyl 1-(2-fluoro-phenyl)-5-isopropoxy-1H-pyrazole-3-carboxylate obtained in step 1 was dissolved in 6 ml of MOH, 2 ml of an aqueous 1 M solution of sodium hydroxide were added, and the mixture was stirred for 5 h at 40 °C. The solvent was removed and the residue subjected to acidic aqueous work-up to give 70 % of the title compound.

Synthesis example 21

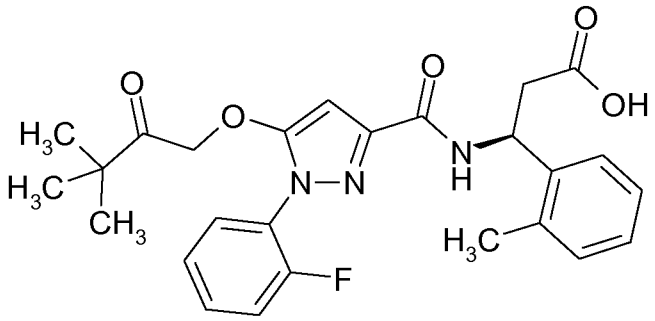
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid amide



DMF (1.8 mg, 25 µmol) and oxalyl chloride (160 mg, 1.26 mmol) were added to a solution of (S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid (500 mg, 1.26 mmol) in DCM (5 ml) at room temperature. After 16 h at room temperature a 33 % aqueous solution of ammonia (649 mg, 12.6 mmol) was added and the mixture was stirred for further 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by preparative HPLC to give 170 mg (34 %) of the title compound as a colorless oil.

Synthesis example 22

(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid



Step 1: 5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester

200 mg (0.85 mmol) of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester were dissolved in 5 ml of DMF. 552 mg (1.7 mmol) of cesium carbonate and 152 mg (0.85 mmol) of 1-bromo-3,3-dimethyl-butan-2-one were added and the mixture was heated to 50 °C for 6 h. Then the mixture was filtered and the solvent

removed in vacuo. The obtained crude title compound was subjected to hydrolysis without further purification.

Step 2: 5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

100 mg (0.3 mmol) of 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester were dissolved in 5 ml of MOH. 0.7 mmol of lithium hydroxide and 2 ml of water were added and the mixture stirred overnight at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the residue subjected to aqueous work-up with a 10 % solution of citric acid and DCM. The organic phase was dried and the solvent removed in vacuo to give the title compound.

Step 3: (S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

324 mg (0.675 mmol) of 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid were dissolved in 5 ml of DMF and 0.675 mmol of TOTU and 1.35 mmol of EDIA were added. The mixture was stirred for 5 min at room temperature, then 0.675 mmol of (S)-3-amino-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid were added and the mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent, the residue was subjected to preparative HPLC to give the title compound in a yield of 67 %.

Analogously as described in synthesis example 22, steps 1 and 2, the following compounds were prepared, using chloro-acetone, 1-bromo-butan-2-one and 2-bromo-1-cyclopropyl-ethanone, respectively, instead of 1-bromo-3,3-dimethyl-butan-2-one in step 1:

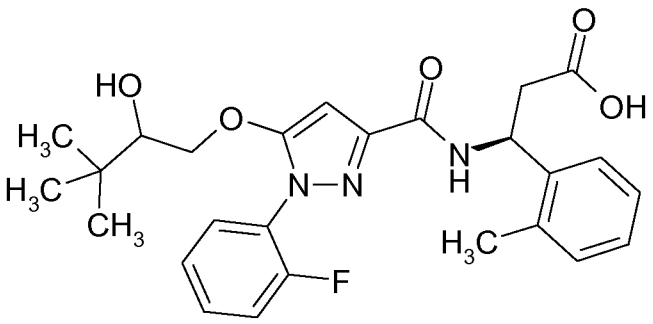
1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-oxo-propoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-oxo-butoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

5-(2-cyclopropyl-2-oxo-ethoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

Synthesis example 23

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid

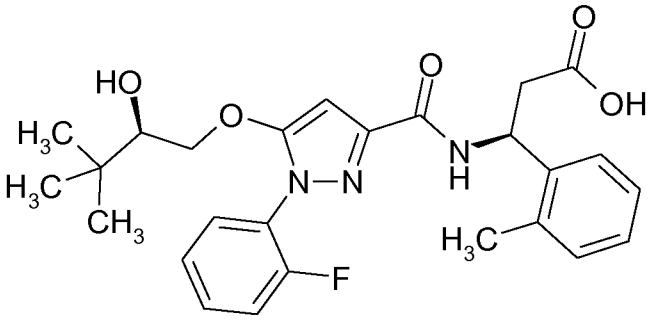


50 mg (0.1 mmol) of (S)-3-{[5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid were dissolved in 5 ml of DCM and 0.05 mmol of sodium borohydride were added. The mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed in vacuo and the residue subjected to preparative HPLC to given 52 % of the title compound.

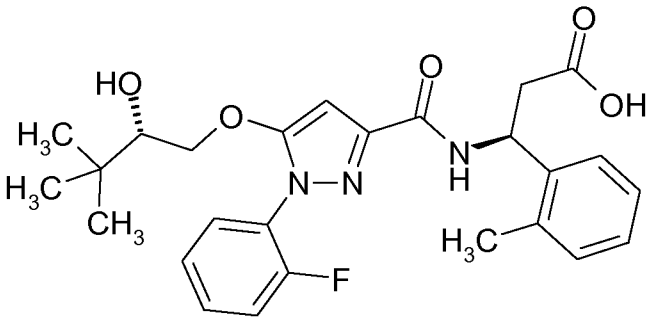
Synthesis example 24

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid and

(S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid



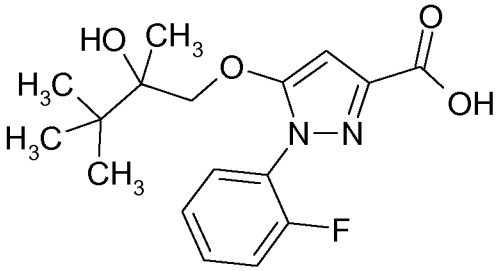
and



100 mg of (S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid were separated into the two diastereomeric title compounds by HPLC on a chiral column (Chiralpak AD-H/55, 250 x 4.6 mm) at 30 °C (eluent: heptane/ethanol/MOH (15:1:1) + 0.1 % TFA; flow: 1.0 ml/min). 45 mg of the first diastereomer (retention time 16.35 min) eluted from the column and 40 mg of the second diastereomer (retention time 21.15 min) eluted from the column were obtained, one of them being the diastereomer with R configuration in the alcohol moiety and the other of them being the diastereomer with S configuration in the alcohol moiety (the stereochemistry in the alcohol moiety was not determined; it was arbitrarily assigned R configuration in the first diastereomer eluted from the column and S configuration in the second diastereomer eluted from the column).

Synthesis example 25

1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

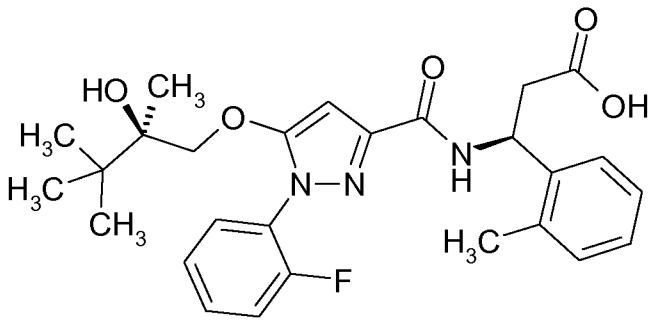


610 mg (1.9 mmol) of 5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid were dissolved in 20 ml of dry THF under argon and cooled to 0 °C. 1.4 ml of a 3 M solution of methylmagnesium bromide in diethyl ether (4.2 mmol) were

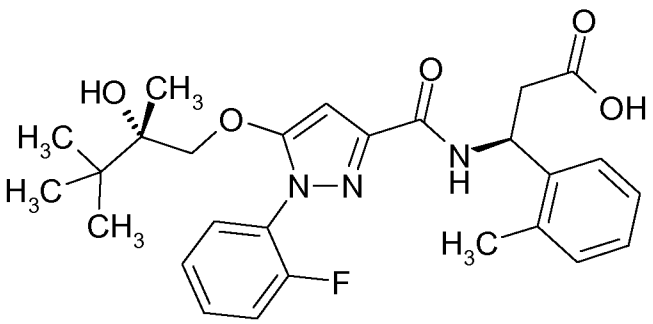
added over 10 min. The mixture was allowed to reach room temperature overnight and then diluted with 50 ml of water and 30 ml of EA. After phase separation, the aqueous phase was adjusted to pH = 3 by addition of 1 M hydrochloric acid. The precipitate which formed was dissolved by addition of 40 ml of DCM, the organic phase was separated, dried over sodium sulfate and evaporated. 390 mg (61 %) of the title compound were obtained.

Analogously as described in synthesis example 25, the following compounds were prepared, using ethylmagnesium bromide instead of methylmagnesium bromide in the case of 5-(2-ethyl-2-hydroxy-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid:
1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-methyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-(2-ethyl-2-hydroxy-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid
5-(2-cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carboxylic acid

Synthesis example 26
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid and
(S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid



and

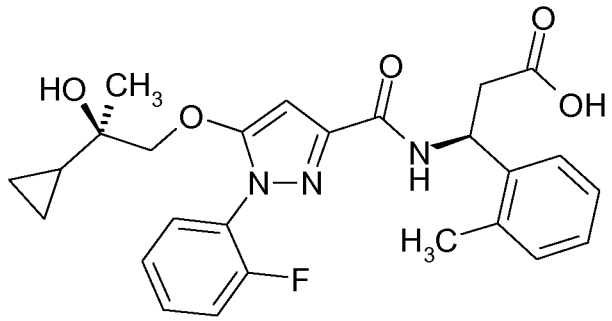


390 mg (1.16 mmol) of 1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carboxylic-acid were dissolved in 6 ml of DMF, 380 mg of TOTU (1.16 mmol) and 420 mg of NEM (3.6 mmol) were added and the mixture was stirred for 5 min at room temperature. Then 208 mg (1.16 mmol) of (S)-3-amino-3-(2-methyl-phenyl)-propionic acid were added and the mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent, the residue was subjected to preparative HPLC. 45 mg each of the two diastereomeric title compounds were obtained, one of them being the diastereomer with R configuration in the alcohol moiety and the other of them being the diastereomer with S configuration in the alcohol moiety (the stereochemistry in the alcohol moiety was not determined; it was arbitrarily assigned R configuration in the first diastereomer eluted from the column and S configuration in the second diastereomer eluted from the column).

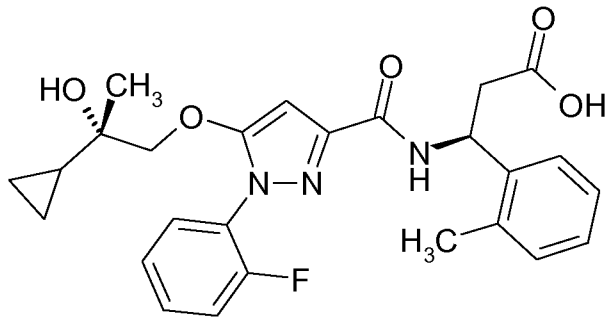
Synthesis example 27

(S)-3-{[5-((R)-2-Cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid and

(S)-3-{[5-((S)-2-cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid



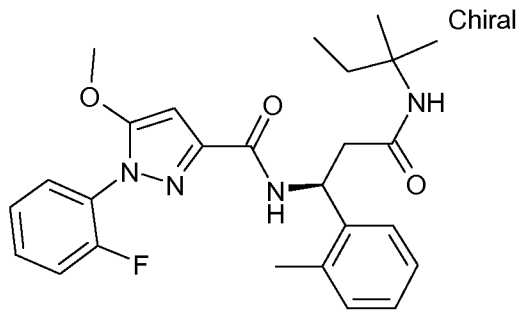
and



100 mg of (S)-3-{[5-(2-cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic were separated into the two diastereomeric title compounds by HPLC on a chiral column (Chiralpak OJ-H/59, 250 x 4.6 mm) at 30 °C (eluent: heptane/ethanol (10:1) + 0.1 % TFA; flow: 1.0 ml/min). 40 mg each of the two diastereomeric title compounds were obtained, one of them being the diastereomer with R configuration in the alcohol moiety and the other of them being the diastereomer with S configuration in the alcohol moiety (the stereochemistry in the alcohol moiety was not determined; it was arbitrarily assigned R configuration in the first diastereomer (retention time 29.12 min) eluted from the column and S configuration in the second diastereomer (retention time 36.36 min) eluted from the column).

Synthesis example 28

1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(1, 1-dimethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide



79,4 mg (0,2mmol, 1Eq) of (S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid are dissolved in 4ml of DMF, 5Eq of N-Ethylmorpholin and 1.1 Eq (0.22 mmol) of TOTU are added and the resulting mixture is stirred for 10 minutes at RT. Then 0.22 mmol of 1,1-Dimethyl-propylamine are added and the resulting mixture is stirred overnight at RT.

0.1ml TFA was added, the mixture filtrated and subjected to HPLC chromatography to yield 40mg of the product. (Yield: 43%).

Analogously as described in the synthesis examples, the example compounds of the formula I listed in Table 1 were prepared.

Table 1. Example compounds of the formula I

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
1	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	398.15	1.72	LC1	C
2	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-hexanoic acid	318.15	2.87	LC3	C
3	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	382.18	2.95	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
4	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-methyl-butyric acid	304.13	2.70	LC3	C
5	{1-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-cyclopentyl}-acetic acid	330.15	2.87	LC3	C
6	3-(3-tert-Butoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	424.16	2.99	LC8	C
7	3-(3-tert-Butoxy-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	452.14	2.82	LC8	C
8	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-methyl-butyric acid	332.11	2.72	LC8	C
9	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	382.12	2.74	LC8	B
10	3-(3-Chloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	386.06	2.88	LC8	B
11	3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	412.13	2.61	LC8	C
12	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionic acid	436.06	3.09	LC8	B
13	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-4-methyl-pentanoic acid	318.12	2.64	LC8	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
14	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-heptanoic acid	332.13	2.82	LC8	B
15	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-5-phenyl-pentanoic acid	380.12	2.92	LC8	C
16	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-pyridin-3-yl-propionic acid	353.1	2.06	LC8	B
17	3-Cyclopropyl-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	316.11	2.59	LC8	C
18	3-Cyclohexyl-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	358.14	2.95	LC8	B
19	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-5-methyl-hexanoic acid	332.12	2.80	LC8	B
20	3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	386.1	3.07	LC3	B
21	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	366.12	3.16	LC8	B
22	3-(4-Ethyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	380.13	2.98	LC8	B
23	3-(4-tert-Butoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	424.2	3.18	LC3	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
24	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-isopropyl-phenyl)-propionic acid	394.18	3.34	LC3	B
25	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-2,3-dimethyl-phenyl)-propionic acid	410.19	3.09	LC3	C
26	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-hexanoic acid	346.18	2.95	LC3	C
27	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	410.18	3.04	LC3	C
28	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	410.12	2.86	LC8	C
29	3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	414.07	2.97	LC8	C
30	3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	440.15	2.71	LC8	C
31	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionic acid	464.06	3.12	LC8	C
32	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-methyl-pentanoic acid	346.12	2.77	LC8	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
33	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-heptanoic acid	360.13	2.93	LC8	C
34	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-phenyl-pentanoic acid	408.13	3.02	LC8	C
35	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-pyridin-3-yl-propionic acid	381.11	2.19	LC8	C
36	3-Cyclopropyl-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	344.12	2.69	LC8	C
37	3-Cyclohexyl-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	386.14	3.06	LC8	C
38	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	360.13	2.90	LC8	C
39	3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	414.06	2.93	LC8	C
40	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	394.13	2.93	LC8	B
41	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-ethyl-phenyl)-propionic acid	408.14	3.07	LC8	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
42	(1-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid	358.13	2.82	LC8	C
43	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(tetrahydro-pyran-4-yl)-propionic acid	388.2	2.70	LC3	C
44	3-Cyclopentyl-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	372.12	2.93	LC3	C
45	3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	414.16	3.22	LC3	C
46	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-isobutyl-phenyl)-propionic acid	436.27	3.65	LC3	C
47	3-(3,4-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	416.16	3.20	LC3	C
48	3-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	448.13	3.43	LC3	C
49	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-phenyl)-propionic acid	398.19	3.09	LC3	C
50	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	394.22	3.18	LC3	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
51	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	394.21	3.17	LC3	C
52	3-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	405.2	3.00	LC3	C
53	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	448.17	3.32	LC3	C
54	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-4-methoxy-phenyl)-propionic acid	428.21	3.10	LC3	C
55	3-Biphenyl-4-yl-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	456.23	3.50	LC3	B
56	3-(3,5-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	416.17	3.18	LC3	C
57	3-{[1-(2,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	448.17	3.39	LC3	C
58	3-(4-Chloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	386.18	2.91	LC8	B
59	3-(3,5-Bis-trifluoromethyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	488.15	3.21	LC8	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
60	3-(3,4-Difluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	388.19	2.83	LC8	C
61	3-(4-Fluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	370.17	3.00	LC3	C
62	3-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	420.15	3.03	LC8	B
63	3-(3-Fluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	370.19	2.78	LC8	C
64	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	366.23	2.86	LC8	B
65	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-m-tolyl-propionic acid	366.22	2.84	LC8	B
66	3-(4-tert-Butyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	408.22	3.45	LC3	C
67	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	420.17	2.96	LC8	B
68	3-(3-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	400.18	2.93	LC3	C
69	3-Biphenyl-4-yl-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	428.21	3.37	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
70	3-(3,5-Difluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	388.18	2.83	LC8	C
71	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	420.17	3.08	LC8	C
72	3-{[1-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	422.1	3.07	LC8	C
73	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	804.92 [(2M-H)⁻]	4.22	LC2	C
74	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	384.18	2.90	LC8	A
75	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	400.15	3.02	LC8	B
76	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	384.18	2.87	LC8	A
77	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	400.15	2.78	LC8	A
78	3-{[1-(3,5-Dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	394.19	3.05	LC8	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
79	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	400.12	3.02	LC8	B
80	3-{[1-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	418.11	3.09	LC8	B
81	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	384.18	2.74	LC8	A
82	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	366.21	3.04	LC3	A
83	(R)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	366.24	3.02	LC3	C
84	3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	380.21	3.89	LC8	B
85	3-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	384.12	3.09	LC3	B
86	3-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	406.06	2.87	LC8	C
87	(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(4-methoxy-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	396.12	2.83	LC8	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
88	3-{[1-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-propionic acid	452.06	3.04	LC8	C
89	3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.12	3.02	LC8	B
90	3-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	418.1	2.87	LC8	C
91	3-{[1-(3-Chloro-4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionic acid	432.1	3.20	LC8	C
92	3-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	400.1	2.81	LC8	B
93	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid methyl ester	398.18	3.08	LC8	
94	(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(3-methoxy-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	396.12	2.87	LC8	B
95	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	420.02	3.06	LC8	B
96	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	370.08	2.80	LC8	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
97	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	420.06	2.96	LC8	B
98	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	386.06	2.95	LC8	B
99	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	420.09	3.04	LC8	B
100	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	382.12	2.85	LC8	B
101	(S)-3-(4-Cyano-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	377.1	2.71	LC8	B
102	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionic acid	444.1	3.16	LC8	B
103	(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	388.09	2.83	LC8	B
104	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	446.13	3.17	LC8	B
105	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-imidazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	418.11	2.30	LC8	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
106	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.01	3.06	LC8	B
107	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.05	2.78	LC8	B
108	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	454.02	2.91	LC8	B
109	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.03	2.91	LC8	B
110	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	454.05	3.00	LC8	B
111	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	414.03 [(M-H)$^-$]	3.90	LC2	B
112	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-cyano-phenyl)-propionic acid	411.06	2.67	LC8	B
113	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionic acid	478.08	3.12	LC8	B
114	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,6-difluoro-phenyl)-propionic acid	422.03	2.79	LC8	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
115	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	480.08	3.14	LC8	A
116	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-imidazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	452.07	2.23	LC8	C
117	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438	3.40	LC8	B
118	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.11	2.96	LC8	B
119	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.05	2.93	LC8	B
120	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.06	2.86	LC8	B
121	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.04	2.98	LC8	B
122	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	400.14	2.77	LC8	B
123	(S)-3-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	395.1	2.64	LC8	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
124	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionic acid	462.11	3.08	LC8	B
125	(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	406.06	2.97	LC8	B
126	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.13	3.14	LC8	A
127	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-imidazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	436.1	2.22	LC8	C
128	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester	412.21	3.40	LC3	
129	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	398.18	2.99	LC8	A
130	(S)-3-{[1-(5-Chloro-pyridin-2-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	401.13	3.01	LC8	C
131	(S)-3-{[1-(2-Chloro-pyridin-4-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	401.15	3.07	LC3	B
132	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-4-methoxy-phenyl)-propionic acid	434.12	2.79	LC8	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
133	3-(2-Fluoro-4-methoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	418.14	2.73	LC8	B
134	3-(4-Ethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.19	3.17	LC3	B
135	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	400.16	3.05	LC3	B
136	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propionic acid	401.18	2.60	LC3	B
137	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-pyridin-3-yl-propionic acid	353.15	2.14	LC8	B
138	(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(4-trifluoromethyl-pyrimidin-2-yl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	436.17	2.78	LC8	C
139	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propionic acid	417.13	2.67	LC8	B
140	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-pyridin-3-yl-propionic acid	371.16	2.00	LC3	B
141	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-pyridin-4-yl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	367.19	2.18	LC3	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
142	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	418.15	3.04	LC3	B
143	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-pyridin-3-yl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	367.18	2.25	LC8	C
144	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propionic acid	383.17	2.46	LC8	B
145	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-pyridin-3-yl-propionic acid	387.12	2.08	LC8	B
146	(S)-3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.07	3.08	LC8	C
147	(R)-3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.07	3.07	LC8	A
148	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	480.05	3.25	LC8	C
149	(R)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	480.05	3.11	LC8	A
150	3-Biphenyl-4-yl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	446.16	3.05	LC8	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
151	3-Biphenyl-4-yl-3-[(5-hydroxy-1-pyridin-4-yl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	429.16	2.63	LC8	C
152	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester	506.12	3.63	LC8	
153	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid ethyl ester	492.12	3.47	LC8	
154	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid ethyl ester	508.1	3.51	LC8	
155	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester	490.14	3.49	LC8	
156	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3'-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid	476.14	3.03	LC8	B
157	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3'-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid	492.12	3.09	LC8	B
158	3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	396.18	2.95	LC3	B
159	(S)-3-(2-Bromo-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	430.11	3.09	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
160	(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	377.18	2.87	LC3	C
161	3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	412.21	3.05	LC3	C
162	3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	416.18	3.10	LC3	B
163	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	370.18	3.00	LC3	B
164	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	420.11	3.22	LC3	A
165	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	382.19	2.93	LC3	C
166	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	370.17	3.04	LC3	C
167	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	386.15	3.10	LC3	B
168	3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	420.11	3.22	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
169	(2R,3R)-2-Hydroxy-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	398.2	2.79	LC3	C
170	(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	412.21	2.99	LC3	B
171	3-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	446.22	3.43	LC3	B
172	3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	404.14	3.18	LC3	B
173	3-[3-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	478.18	3.54	LC3	C
174	3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	432.19	2.95	LC3	B
175	(S)-3-(2-Bromo-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	466.1	3.07	LC3	B
176	(S)-3-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	413.17	2.85	LC3	B
177	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	418.17	3.00	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
178	3-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	452.16	3.22	LC3	C
179	3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	452.17	3.09	LC3	B
180	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	406.17	2.97	LC3	B
181	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	456.11	3.20	LC3	A
182	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	418.18	2.95	LC3	B
183	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-phenyl)-propionic acid	406.14	3.04	LC3	B
184	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.14	3.12	LC3	B
185	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	456.16	3.24	LC3	B
186	3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	456.11	3.18	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
187	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionic acid	472.16	3.29	LC3	B
188	(2R,3R)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	434.17	2.79	LC3	C
189	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-propionic acid	448.21	3.04	LC3	B
190	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	402.19	3.05	LC3	B
191	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-propionic acid	416.2	3.14	LC3	A
192	3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	440.11	3.18	LC3	B
193	3-(2-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	490.13	3.30	LC3	B
194	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-ethyl-phenyl)-propionic acid	416.21	3.24	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
195	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionic acid	416.21	3.18	LC3	B
196	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	420.18	3.07	LC3	A
197	3-Biphenyl-4-yl-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.22	3.39	LC3	B
198	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	456.14	3.15	LC3	B
199	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionic acid	480.21	3.37	LC3	B
200	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.14	3.12	LC3	B
201	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	456.11	3.25	LC3	B
202	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	482.22	3.42	LC3	B
203	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	430.18	2.99	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
204	(S)-3-(2-Bromo-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.04	3.05	LC3	B
205	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-cyano-phenyl)-propionic acid	411.12	2.84	LC3	B
206	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	454.12	3.17	LC3	B
207	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-propionic acid	446.18	3.00	LC3	B
208	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.11	2.97	LC3	B
209	3-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	450.11	3.14	LC3	B
210	3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	450.15	3.05	LC3	B
211	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.12	2.99	LC3	B
212	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.06	3.17	LC3	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
213	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.15	2.90	LC3	B
214	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.09	3.07	LC3	B
215	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionic acid	470.12	3.32	LC3	B
216	(2R,3R)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	432.13	2.74	LC3	C
217	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	400.15	3.02	LC3	B
218	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	454.12	3.20	LC3	B
219	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	480.19	3.40	LC3	B
220	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-propionic acid	414.18	3.12	LC3	B
221	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	472.14	3.22	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
222	3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.08	3.10	LC3	B
223	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	488.08	3.29	LC3	B
224	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-ethyl-phenyl)-propionic acid	414.16	3.18	LC3	B
225	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionic acid	414.16	3.12	LC3	B
226	3-Biphenyl-4-yl-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	462.2	3.39	LC3	B
227	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.06	3.29	LC3	B
228	3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	414.16	2.89	LC3	B
229	3-(3-Benzyloxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	476.21	3.32	LC3	C
230	(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	395.15	2.77	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
231	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.14	3.14	LC3	B
232	3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	430.2	2.97	LC3	B
233	3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.14	2.87	LC3	B
234	3-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	434.14	3.07	LC3	B
235	3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	434.17	3.05	LC3	B
236	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.16	2.90	LC3	B
237	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	400.18	2.85	LC3	B
238	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	456.16	3.22	LC3	B
239	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionic acid	454.17	3.24	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
240	(2R,3R)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.17	2.72	LC3	C
241	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.14	3.17	LC3	B
242	3-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.22	3.35	LC3	B
243	3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.13	3.09	LC3	B
244	3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.11	3.04	LC3	B
245	3-(2-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	472.11	3.22	LC3	B
246	3-[3-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	496.16	3.50	LC3	B
247	3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.2	3.09	LC3	B
248	3-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.18	3.02	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
249	3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	430.14	3.24	LC3	B
250	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	430.19	3.24	LC3	B
251	(S)-3-(2-Bromo-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.07	3.30	LC3	B
252	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-cyano-phenyl)-propionic acid	411.14	3.12	LC3	C
253	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.16	3.25	LC3	B
254	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.13	3.20	LC3	B
255	3-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	450.13	3.42	LC3	B
256	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	454.13	3.43	LC3	C
257	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.09	3.43	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
258	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	400.17	3.29	LC3	B
259	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	454.13	3.45	LC3	C
260	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	480.19	3.62	LC3	C
261	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-propionic acid	414.18	3.39	LC3	B
262	3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.1	3.37	LC3	B
263	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	488.09	3.49	LC3	B
264	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-ethyl-phenyl)-propionic acid	414.18	3.43	LC3	B
265	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,6-difluoro-phenyl)-propionic acid	422.14	3.24	LC3	B
266	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.09	3.52	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
267	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	480.16	3.65	LC3	C
268	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-pyridin-3-yl-propionic acid	387.13	2.37	LC3	C
269	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propionic acid	417.13	2.87	LC3	C
270	(S)-3-(2-Bromo-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.05	3.30	LC3	B
271	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-cyano-phenyl)-propionic acid	411.12	3.15	LC3	C
272	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-cyano-phenyl)-propionic acid	411.13	3.10	LC3	C
273	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-propionic acid	446.16	3.29	LC3	C
274	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.14	3.27	LC3	C
275	3-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	450.11	3.45	LC3	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
276	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.13	3.22	LC3	C
277	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.06	3.49	LC3	B
278	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.15	3.18	LC3	C
279	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.12	3.24	LC3	C
280	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.1	3.35	LC3	C
281	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.07	3.42	LC3	B
282	(2R,3R)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	432.15	3.04	LC3	C
283	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-propionic acid	446.17	3.22	LC3	B
284	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	400.15	3.30	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
285	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	454.12	3.43	LC3	C
286	3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.1	3.40	LC3	C
287	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-propionic acid	414.17	3.43	LC3	B
288	3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.1	3.42	LC3	C
289	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	488.09	3.50	LC3	B
290	3-[3-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	512.14	3.77	LC3	C
291	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionic acid	414.17	3.40	LC3	B
292	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	418.15	3.37	LC3	B
293	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.13	3.25	LC3	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
294	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionic acid	478.18	3.60	LC3	C
295	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,6-difluoro-phenyl)-propionic acid	422.12	3.25	LC3	C
296	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.11	3.37	LC3	B
297	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.07	3.49	LC3	B
298	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-pyridin-3-yl-propionic acid	387.14	2.42	LC3	C
299	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propionic acid	417.14	2.92	LC3	C
300	3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	414.16	3.07	LC3	B
301	3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.13	3.24	LC3	B
302	(S)-3-(2-Bromo-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	448.08	3.17	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
303	(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	395.16	3.02	LC3	C
304	3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.15	3.29	LC3	B
305	(S)-3-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	395.17	2.97	LC3	B
306	3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	430.19	3.14	LC3	B
307	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	400.18	3.12	LC3	B
308	3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.15	3.05	LC3	B
309	3-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	434.15	3.32	LC3	B
310	3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	434.17	3.18	LC3	B
311	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.16	3.10	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
312	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.16	3.10	LC3	B
313	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.15	3.34	LC3	C
314	3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.1	3.30	LC3	A
315	3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-propionic acid	454.16	3.43	LC3	B
316	(2R,3R)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.18	2.89	LC3	C
317	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	384.19	3.17	LC3	B
318	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.15	3.32	LC3	B
319	3-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.22	3.52	LC3	B
320	3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.13	3.29	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
321	3-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.21	3.25	LC3	B
322	3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.13	3.29	LC3	B
323	3-(2-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	472.12	3.39	LC3	B
324	3-(4-Ethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.2	3.32	LC3	B
325	3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.2	3.27	LC3	B
326	3-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.18	3.24	LC3	B
327	3-Biphenyl-4-yl-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	446.23	3.42	LC3	B
328	3-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.11	3.39	LC3	B
329	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.15	3.25	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
330	3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionic acid	462.21	3.49	LC3	B
331	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.14	3.24	LC3	B
332	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.1	3.35	LC3	B
333	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.23	3.49	LC3	C
334	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-pyridin-3-yl-propionic acid	371.17	2.29	LC3	B
335	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propionic acid	401.17	2.72	LC3	B
336	3-Benzo[1,3]dioxol-4-yl-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	414.17	3.04	LC3	B
337	3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	414.21	3.10	LC3	B
338	3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.13	3.17	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
339	(S)-3-(2-Bromo-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	448.09	3.18	LC3	B
340	(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	395.17	2.93	LC3	C
341	(S)-3-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	395.17	2.93	LC3	B
342	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	400.19	3.07	LC3	B
343	3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.16	3.07	LC3	C
344	3-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	434.15	3.24	LC3	B
345	3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	434.17	3.20	LC3	B
346	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.16	3.10	LC3	C
347	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.1	3.27	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
348	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	400.19	3.02	LC3	C
349	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.16	3.07	LC3	B
350	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.14	3.18	LC3	B
351	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.15	3.34	LC3	C
352	3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.11	3.27	LC3	B
353	(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	430.2	3.05	LC3	B
354	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	384.19	3.14	LC3	B
355	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.16	3.29	LC3	B
356	3-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.21	3.47	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
357	3-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.13	3.22	LC3	B
358	3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.21	3.22	LC3	B
359	3-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.21	3.27	LC3	C
360	3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	456.16	3.35	LC3	B
361	3-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.13	3.20	LC3	B
362	3-(2-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	472.13	3.35	LC3	B
363	3-(4-Ethyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.2	3.27	LC3	B
364	3-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.19	3.17	LC3	B
365	3-Biphenyl-4-yl-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	446.22	3.42	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
366	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.16	3.04	LC3	B
367	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	438.16	3.22	LC3	B
368	(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	406.15	3.07	LC3	B
369	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.14	3.18	LC3	B
370	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.11	3.39	LC3	B
371	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.22	3.47	LC3	B
372	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-pyridin-3-yl-propionic acid	371.17	2.22	LC3	C
373	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	396.22	3.05	LC3	B
374	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	382.21	2.93	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
375	3-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	416.16	3.24	LC3	B
376	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-m-tolyl-propionic acid	366.19	3.07	LC3	B
377	3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	380.21	3.15	LC3	B
378	3-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	380.21	3.22	LC3	B
379	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	432.22	2.99	LC3	B
380	3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.15	3.14	LC3	B
381	(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	413.17	2.87	LC3	B
382	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	418.19	2.93	LC3	B
383	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-propionic acid	448.21	3.00	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
384	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	482.21	3.42	LC3	B
385	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	474.17	3.25	LC3	A
386	3-[3-(4-Chloro-phenoxy)-phenyl]-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	514.16	3.60	LC3	B
387	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	406.15	2.97	LC3	B
388	(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	424.15	3.02	LC3	B
389	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-pyridin-3-yl-propionic acid	389.18	2.12	LC3	C
390	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propionic acid	419.19	2.60	LC3	B
391	3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.1	3.12	LC3	B
392	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.17	2.90	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
393	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.13	2.99	LC3	B
394	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-propionic acid	446.17	2.97	LC3	B
395	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	414.21	2.93	LC3	B
396	3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.13	3.04	LC3	B
397	(S)-3-(2-Bromo-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	448.08	3.05	LC3	A
398	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	400.18	2.89	LC3	B
399	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.09	3.18	LC3	A
400	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.16	2.90	LC3	B
401	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.12	3.02	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
402	3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.09	3.15	LC3	A
403	(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	430.19	2.93	LC3	B
404	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	384.17	2.95	LC3	B
405	3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.21	3.07	LC3	A
406	3-(2,5-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.2	3.14	LC3	B
407	3-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.09	3.17	LC3	B
408	3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.11	3.37	LC3	B
409	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.16	3.14	LC3	C
410	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-cyano-phenyl)-propionic acid	411.15	3.15	LC3	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
411	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.14	3.22	LC3	C
412	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.08	3.42	LC3	C
413	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.16	3.22	LC3	C
414	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.14	3.20	LC3	C
415	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.11	3.39	LC3	B
416	(2R,3R)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	432.15	3.02	LC3	C
417	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethoxy-phenyl)-propionic acid	446.17	3.25	LC3	B
418	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	472.15	3.45	LC3	C
419	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionic acid	414.19	3.39	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
420	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	418.16	3.35	LC3	B
421	3-Biphenyl-4-yl-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	462.2	3.59	LC3	B
422	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	404.12	3.18	LC3	B
423	(S)-3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	416.15	3.22	LC3	C
424	3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	450.14	3.37	LC3	B
425	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	480.2	3.68	LC3	C
426	3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	414.2	3.12	LC3	B
427	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	400.19	3.07	LC3	C
428	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.1	3.37	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
429	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	400.18	3.05	LC3	B
430	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.13	3.24	LC3	B
431	(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	430.2	3.09	LC3	B
432	3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	398.21	3.30	LC3	B
433	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	388.16	3.12	LC3	B
434	(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	406.15	3.10	LC3	B
435	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	400.2	2.99	LC3	B
436	3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	430.21	3.09	LC3	C
437	3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-phenoxy-phenyl)-propionic acid	462.22	3.47	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
438	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-propionic acid	401.18	2.70	LC3	B
439	3-Biphenyl-4-yl-3-{[1-(2-chloro-pyridin-4-yl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	463.13	3.06	LC8	B
440	3-Biphenyl-4-yl-3-[(5-hydroxy-1-pyridin-3-yl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	429.17	2.66	LC8	C
441	3-(2-Fluoro-6-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	400.19	3.04	LC3	B
442	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(2-phenoxy-phenyl)-propionic acid	444.23	3.42	LC3	C
443	3-(5-Fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	438.14	3.25	LC3	B
444	3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	420.11	3.22	LC3	A
445	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	366.2	3.09	LC3	B
446	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	386.15	3.02	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
447	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	420.18	3.07	LC3	B
448	3-(2-Chloro-4-dimethylamino-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	465.2	2.89	LC3	B
449	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-propionic acid	436.19	3.04	LC3	B
450	3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	468.14	3.20	LC3	B
451	3-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	424.16	2.99	LC3	B
452	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	474.14	3.37	LC3	B
453	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-propionic acid	436.17	3.04	LC3	B
454	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	402.18	3.04	LC3	B
455	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	418.15	3.04	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
456	3-(2-Chloro-4-dimethylamino-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	463.17	2.90	LC3	C
457	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-propionic acid	434.17	3.02	LC3	B
458	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.1	3.09	LC3	B
459	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-difluoro-phenyl)-propionic acid	422.15	2.97	LC3	B
460	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	472.16	3.18	LC3	B
461	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	418.16	3.10	LC3	B
462	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.1	3.17	LC3	A
463	3-(2-Chloro-4-dimethylamino-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	461.24 [(M-H)$^-$]	4.39	LC4	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
464	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-propionic acid	466.14	3.40	LC3	B
465	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-difluoro-phenyl)-propionic acid	422.14	3.29	LC3	B
466	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	472.16	3.42	LC3	B
467	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-propionic acid	486.13	3.50	LC3	C
468	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	418.19	3.32	LC3	B
469	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-propionic acid	434.17	3.32	LC3	B
470	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.11	3.32	LC3	B
471	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-propionic acid	466.13	3.40	LC3	B
472	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-difluoro-phenyl)-propionic acid	422.14	3.25	LC3	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
473	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	472.13	3.42	LC3	C
474	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.12	3.27	LC3	B
475	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.15	3.00	LC3	B
476	3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	450.15	3.22	LC3	B
477	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	456.17	3.12	LC3	B
478	3-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.19	3.02	LC3	A
479	3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.12	3.14	LC3	A
480	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	384.21	2.97	LC3	B
481	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	445.34 [(M-H)$^-$]	2.87	LC4	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
482	3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.2	3.18	LC3	B
483	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.14	3.22	LC3	B
484	3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	450.18	3.27	LC3	B
485	3-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	406.17	3.10	LC3	B
486	3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	456.17	3.49	LC3	B
487	3-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.19	3.18	LC3	B
488	3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.12	3.32	LC3	B
489	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	384.21	3.20	LC3	B
490	3-(2-Chloro-4-dimethylamino-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	447.22	2.95	LC3	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
491	3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	450.16	3.24	LC3	B
492	3-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.19	3.22	LC3	B
493	3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.08	3.29	LC3	B
494	3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	384.19	3.14	LC3	B
495	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	404.13	3.12	LC3	B
496	3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	432.14	3.20	LC3	B
497	3-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	384.2	3.09	LC3	B
498	3-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	400.18	3.10	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
499	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	429.22	2.39	LC3	B
500	3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	456.1	3.18	LC3	A
501	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	465.21	2.40	LC3	A
502	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.12	3.14	LC3	B
503	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-propionic acid	466.11	3.17	LC3	B
504	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-propionic acid	434.16	3.00	LC3	B
505	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-propionic acid	469.29 [(M-H)$^-$]	2.85	LC4	C
506	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	463.21	2.39	LC3	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
507	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.12	3.17	LC3	B
508	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	418.17	3.32	LC3	B
509	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	438.12	3.34	LC3	B
510	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	418.17	3.32	LC3	B
511	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-dichloro-phenyl)-propionic acid	454.05 [(M-H)$^-$]	4.47	LC4	B
512	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	400.18	3.30	LC3	B
513	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	463.2	2.59	LC3	B
514	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	420.13	3.32	LC3	B
515	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	463.19	2.59	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
516	3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.19	3.00	LC3	B
517	3-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	406.16	2.90	LC3	B
518	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-propionic acid	453.32 [(M-H)$^-$]	3.26	LC4	C
519	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.14	2.95	LC3	B
520	3-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	418.19	3.17	LC3	B
521	3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	447.24	2.50	LC3	B
522	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.15	3.32	LC3	B
523	3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.2	3.17	LC3	B
524	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	422.14	3.20	LC3	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
525	3-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	418.16	3.17	LC3	C
526	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	384.17	3.15	LC3	B
527	3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	447.19	2.45	LC3	B
528	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	404.11	3.10	LC3	B
529	2,2-Dimethyl-propionic acid (S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionyloxymethyl ester	498.21	3.65	LC3	
530	(R)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-butyric acid methyl ester	398.17	3.32	LC3	
531	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-phenyl]-propionic acid	477.13	2.99	LC8	B
532	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-o-tolyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	380.14	3.10	LC8	A
533	(S)-3-[(1-Benzyl-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	380.14	3.07	LC8	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
534	(S)-3-[(5-Methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	380.14	3.29	LC8	A
535	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid	370.11	2.95	LC8	B
536	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-[(5-hydroxy-1-o-tolyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	460.18	3.14	LC8	A
537	(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	434.11	2.86	LC8	B
538	3-[(1-Benzyl-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	460.17	3.12	LC8	B
539	3-(2'-Chloro-biphenyl-4-yl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	462.11	3.21	LC8	B
540	3-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	496.08	3.25	LC8	B
541	3-(3'-Chloro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	480.11	3.21	LC8	B
542	3-(2'-Chloro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	480.1	3.14	LC8	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
543	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	478.14	3.30	LC8	B
544	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-[(5-methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	460.15	3.37	LC8	C
545	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(3-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid	458.12	3.20	LC8	C
546	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	450.09	2.95	LC8	B
547	3-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	400.1	2.80	LC8	C
548	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	450.08	3.02	LC8	C
549	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-biphenyl-3-yl)-propionic acid	458.16	3.17	LC8	C
550	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	437.13	2.40	LC8	B
551	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid	476.15	3.12	LC8	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
552	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	468.09	2.90	LC8	B
553	3-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	418.09	2.74	LC8	B
554	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	468.06	2.94	LC8	C
555	3-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.1	2.84	LC8	B
556	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-biphenyl-3-yl)-propionic acid	476.14	3.09	LC8	C
557	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	453.12	2.40	LC8	B
558	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid	492.13	3.15	LC8	B
559	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-propionic acid	434.07	2.78	LC8	B
560	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	484.05	2.98	LC8	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
561	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-4-methyl-phenyl)-propionic acid	418.08	2.88	LC8	B
562	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-biphenyl-3-yl)-propionic acid	492.13	3.12	LC8	C
563	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	419.11	2.46	LC8	C
564	3-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	384.13	2.91	LC8	B
565	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-propionic acid	421.2	2.57	LC8	C
566	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-propionic acid	439.18	2.48	LC8	C
567	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	484.09	2.93	LC8	C
568	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-propionic acid	455.16	2.54	LC8	C
569	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[5-hydroxy-1-(2-trifluoromethyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	514.08	3.16	LC8	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
570	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid isopropyl ester	426.14	3.31	LC8	
571	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid propyl ester	426.15	3.33	LC8	
572	(S)-3-[(1-Cyclopentyl-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	358.15	2.89	LC8	B
573	(S)-3-[(1-Cyclohexyl-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	372.15	2.99	LC8	A
574	3-[(1-Cyclopentyl-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	438.14	3.17	LC8	C
575	3-[(1-Cyclohexyl-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	452.14	3.27	LC8	C
576	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-propionic acid	514.09	3.28	LC8	B
577	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid butyl ester	440.13	3.47	LC8	
578	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-pyrazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	416.31 [(M-H)$^-$]	3.65	LC4	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
579	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-propionic acid	496.1	3.35	LC8	C
580	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyrazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	452.08	2.69	LC8	B
581	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yl)-propionic acid	530.06	3.32	LC8	C
582	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyrazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	436.1	2.66	LC8	B
583	3-(2'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	446.09	3.13	LC8	C
584	3-(2'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	464.09	3.06	LC8	B
585	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	480.09	3.09	LC8	B
586	(S)-3-{[1-(3,5-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	402.1	3.04	LC8	B
587	3-{[1-(3,5-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	482.11	3.31	LC8	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
588	(S)-3-{[1-(2,6-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	402.08	2.78	LC8	B
589	(S)-3-{[1-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	418.05	2.94	LC8	B
590	3-{[1-(3-Chloro-2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid	498.06	3.22	LC8	B
591	3-(2'-Chloro-biphenyl-4-yl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	496.07	3.18	LC8	B
592	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	398.15	2.83	LC8	B
593	(S)-3-{[4-Chloro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	432.13	3.17	LC8	B
594	(S)-3-{[4-Bromo-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	476.06	3.19	LC8	A
595	(S)-3-{[4-Fluoro-1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	416.13	2.63	LC5	A
596	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-[(5-methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	434.03	3.23	LC8	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
597	3-[(5-Methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	443.16	2.46	LC8	B
598	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	461.13	2.42	LC8	A
599	(S)-3-{[1-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	402.12	2.06	LC7	A
600	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionic acid	430.09	1.86	LC7	C
601	(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(3-sulfamoyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	445.12	1.89	LC7	B
602	(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(4-sulfamoyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	445.12	1.88	LC7	C
603	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionic acid	448.08	1.83	LC7	C
604	3-{[2-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-4-methyl-2H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	412.15	3.16	LC8	
605	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-4-methyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	412.13	1.91	LC7	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
606	3-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-{[5-hydroxy-1-(3-sulfamoyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	523.39 [(M-H)$^-$]	3.94	LC4	B
607	(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(2-methanesulfonyl-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	444.14	1.93	LC7	C
608	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	414.12	2.20	LC6	B
609	(S)-3-{[1-(3-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	398.15	2.26	LC6	A
610	(S)-3-{[1-(2,5-Difluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	416.15	2.20	LC6	A
611	(S)-3-[(1-tert-Butyl-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	360.11	2.25	LC6	B
612	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	438.17	2.35	LC6	A
613	Pyrrolidine-1-carboxylic acid 5-((S)-2-carboxy-1-o-tolyl-ethylcarbamoyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl ester	481.21	2.25	LC6	A
614	(S)-3-{[5-Dimethylcarbamoyloxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	455.17	2.15	LC6	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
615	(S)-3-{[5-Dimethylcarbamoylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	469.15	2.99	LC3	A
616	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	495.17	3.07	LC3	A
617	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-methoxy-ethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	442.25	3.20	LC3	A
618	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid ethyl ester				
619	Piperidine-1-carboxylic acid 5-((S)-2-carboxy-1-o-tolyl-ethylcarbamoyl)-2-(2-fluoro-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl ester	495.22	1.70	LC9	A
620	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(methyl-phenyl-carbamoyloxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	517.2	1.71	LC9	A
621	(S)-3-[(5-Ethoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	394.18	1.69	LC9	A
622	(S)-3-[(5-Cyclopropylmethoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid	420.19	1.77	LC9	A
623	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-trifluoromethyl-benzyloxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	542.22	1.28	LC11	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
624	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(3-trifluoromethyl-benzyloxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	542.31	3.89	LC3	B
625	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-phenethyloxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	488.35	3.70	LC3	A
626	(S)-3-{[5-Cyclopentyloxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	452.32	3.68	LC3	A
627	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-4-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	482.36	3.34	LC3	A
628	(S)-3-{[5-[2-(3,5-Dimethyl-isoxazol-4-yl)-ethoxy]-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	507.27	1.18	LC11	A
629	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(pyridin-4-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	475.33	2.62	LC3	A
630	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-isopropoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	426.3	3.42	LC3	A
631	(S)-3-{[5-Cyclohexyloxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	466.35	3.85	LC3	A
632	(S)-3-{[5-(2,2-Dimethyl-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	454.35	3.80	LC3	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
633	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-isobutoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	440.31	3.65	LC3	NO DATA
634	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2,6-difluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	456.31	3.54	LC3	A
635	(S)-3-{[5-(2-Cyano-benzyloxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	499.26	3.42	LC3	A
636	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-phenyl-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	518.34	1.27	LC11	A
637	(S)-3-{[5-[2-(2-Ethoxy-ethoxy)-ethoxy]-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	500.3	3.32	LC3	A
638	(S)-3-{[5-Cyclohexylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	480.3	1.33	LC11	A
639	(S)-3-({1-(2-Fluoro-phenyl)-5-[2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-1H-pyrazole-3-carbonyl}-amino)-3-o-tolyl-propionic acid	495.3	2.93	LC3	A
640	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(pyridin-2-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	475.31	2.93	LC3	A
641	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(3-fluoro-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	444.26	3.39	LC3	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
642	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(tetrahydro-furan-2-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	468.27	3.24	LC3	A
643	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(3-methyl-isoxazol-5-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	479.24	3.30	LC3	A
644	(S)-3-{[5-(2,6-Difluoro-benzyloxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	510.26	3.60	LC3	A
645	(S)-3-{[5-(2,2-Difluoro-cyclopropylmethoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	474.12	1.70	LC9	A
646	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-methyl-thiazol-4-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	495.1	1.60	LC9	A
647	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(isoxazol-3-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	465.27	3.20	LC3	A
648	(S)-3-{[5-Cyclobutoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	438.28	3.50	LC3	A
649	(S)-3-{[5-Cyclobutylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	452.29	3.68	LC3	A
650	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(tetrahydro-furan-3-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	468.3	3.18	LC3	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
651	(S)-3-{[5-Benzyloxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	474.28	3.65	LC3	A
652	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	481.29	1.40	LC9	A
653	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(tetrahydro-pyran-2-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	482.31	3.47	LC3	A
654	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-5-oxo-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	481.21	1.42	LC9	A
655	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(3-methoxy-benzyloxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	504.3	3.65	LC3	A
656	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	478.26	1.53	LC9	
657	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	479.25	1.18	LC11	A
658	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(isoxazol-5-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	465.25	1.11	LC11	A
659	(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	468.24	1.90	LC9	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
660	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hexyloxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	468.29	1.33	LC11	A
661	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-carbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide	397.19	3.67	LC12	
662	(S)-3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	412.19	1.60	LC9	A
663	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(3-methyl-oxetan-3-ylmethoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	468.23	1.57	LC9	A
664	3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	416.14	1.57	LC9	A
665	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid	384.14	1.49	LC9	A
666	3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	412.17	1.61	LC9	A
667	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	414.16	1.54	LC9	B
668	(S)-3-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	409.14	1.47	LC9	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
669	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	414.16	1.51	LC9	B
670	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	398.16	1.56	LC9	A
671	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	418.11	1.59	LC9	A
672	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	428.18	1.54	LC9	A
673	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	452.07	1.65	LC9	A
674	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	452.12	1.63	LC9	A
675	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	398.16	1.55	LC9	A
676	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	418.11	1.55	LC9	A
677	3-(4-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	416.16	1.57	LC9	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
678	3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.14	1.52	LC9	B
679	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	402.14	1.50	LC9	B
680	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	452.21	1.18	LC11	B
681	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	452.07	1.63	LC9	A
682	3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	412.19	1.60	LC9	A
683	3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	452.07	1.64	LC9	A
684	3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	456.17	1.70	LC9	A
685	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid	424.18	1.63	LC9	A
686	3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionic acid	452.22	1.73	LC9	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
687	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	454.2	1.66	LC9	B
688	(S)-3-(4-Cyano-phenyl)-3-{[5-cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	449.18	1.61	LC9	A
689	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	454.19	1.63	LC9	B
690	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	438.2	1.69	LC9	A
691	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[5-cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	458.15	1.71	LC9	B
692	3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	468.22	1.67	LC9	A
693	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dichloro-phenyl)-propionic acid	492.11	1.77	LC9	B
694	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	492.16	1.75	LC9	A
695	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	438.21	1.69	LC9	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
696	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	458.15	1.68	LC9	A
697	3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	456.2	1.70	LC9	
698	3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	442.24	1.21	LC11	B
699	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	442.23	1.21	LC11	B
700	(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	482.18	1.67	LC9	A
701	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	492.16	1.72	LC9	B
702	(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid	492.11	1.74	LC9	A
703	3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-propionic acid	452.22	1.72	LC9	A
704	3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-dichloro-phenyl)-propionic acid	492.12	1.76	LC9	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
705	3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-{[5-cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.18	1.70	LC9	A
706	3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	430.18	1.64	LC9	A
707	(S)-3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid	398.18	1.57	LC9	B
708	3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	426.21	1.67	LC9	A
709	(S)-3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	428.19	1.60	LC9	B
710	(S)-3-(4-Cyano-phenyl)-3-{[5-ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	423.21	1.14	LC11	B
711	(S)-3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	428.19	1.57	LC9	B
712	(S)-3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	412.22	1.20	LC11	A
713	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[5-ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	432.14	1.21	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
714	3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	442.23	1.19	LC11	A
715	(S)-3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	466.18	1.23	LC11	A
716	(S)-3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	412.16	1.60	LC9	A
717	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	432.14	1.20	LC11	A
718	3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	430.21	1.20	LC11	A
719	3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	416.19	1.18	LC11	B
720	(S)-3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	416.18	1.17	LC11	A
721	(S)-3-{[5-Ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	466.21	1.21	LC11	B
722	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[5-ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	466.17	1.23	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
723	3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[5-ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	426.23	1.22	LC11	A
724	3-(2-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-{[5-ethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	461.64	1.20	LC11	A
725	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	446.15	1.22	LC11	A
726	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid	413.65	1.19	LC11	B
727	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	428.13	1.21	LC11	A
728	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-propionic acid	442.2	1.24	LC11	A
729	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	443.66	1.20	LC11	B
730	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-cyano-phenyl)-propionic acid	439.17	1.16	LC11	B
731	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	444.15	1.18	LC11	B

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
732	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	428.25	4.48	LC10	A
733	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	448.13	4.55	LC10	A
734	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid	458.14	1.61	LC9	
735	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	482.08	1.72	LC9	B
736	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	428.13	1.63	LC9	A
737	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	448.1	1.64	LC9	A
738	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	446.12	1.66	LC9	A
739	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-fluoro-phenyl)-propionic acid	432.11	1.61	LC9	B
740	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-phenyl)-propionic acid	432.1	1.60	LC9	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
741	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	482.08	1.67	LC9	B
742	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dichloro-phenyl)-propionic acid	482.04	1.71	LC9	A
743	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-ethoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,3-dimethyl-phenyl)-propionic acid	442.16	1.68	LC9	A
744	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	484.35	1.23	LC11	A
745	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid (3)	484.34	10.16	LC13	A
746	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid (3)	484.34	10.35	LC13	A
747	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid (3)	498.3	10.53	LC13	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
748	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid (3)	498.3	10.80	LC13	A
749	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	442.32	1.16	LC11	A
750	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-methyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	470.35	4.19	LC10	A
751	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	510.25	4.34	LC10	A
752	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	456.38	3.97	LC10	A
753	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid (3)	538.24	1.31	LC11	A
754	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid (3)	538.24	1.32	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
755	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	456.27	1.19	LC11	A
756	(S)-3-{[5-(2-Ethyl-2-hydroxy-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	484.32	1.26	LC11	A
757	(S)-3-{[5-(2-Cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	482.31	1.24	LC11	A
758	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid (3)	518.28	1.29	LC11	A
759	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid (3)	518.3	1.30	LC11	A
760	(S)-3-{[5-((R)-2-Cyclopropyl-2-hydroxy-ethoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid (3)	468.31	1.20	LC11	A
761	(S)-3-{[5-((S)-2-Cyclopropyl-2-hydroxy-ethoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid (3)	468.31	1.21	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
762	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-(2-ethyl-2-hydroxy-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	538.17	1.31	LC11	A
763	(S)-3-{[5-((R)-2-Cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid (3)	482.23	1.24	LC11	A
764	(S)-3-{[5-((S)-2-Cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid (3)	482.21	1.24	LC11	A
765	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	484.36	10.01	LC14	A
766	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	484.28	1.26	LC11	A
767	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.3	1.14	LC11	A
768	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.35	1.11	LC11	A
769	(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	530.34	1.25	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
770	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	484.24	1.26	LC11	A
771	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	502.34	1.27	LC11	A
772	(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	498.31	1.29	LC11	A
773	3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	490.29	4.68	LC10	A
774	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	518.23	1.17	LC11	A
775	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.2	1.26	LC11	A
776	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	538.15	1.3	LC11	A
777	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	502.15	1.28	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
778	(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	509.31	1.25	LC11	A
779	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	502.3	1.28	LC11	A
780	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	498.35	1.29	LC11	A
781	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	498.32	1.16	LC11	A
782	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.23	1.25	LC11	A
783	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	500.33	1.25	LC11	A
784	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	538.3	1.27	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
785	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.2	1.28	LC11	A
786	3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	476.4	1.16	LC11	A
787	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	484.25	1.27	LC11	A
788	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	484.29	1.14	LC11	A
789	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	518.3	1.3	LC11	A
790	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	518.28	1.29	LC11	A
791	(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	482.2	1.28	LC11	A
792	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	484.36	10.46	LC14	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
793	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.17	1.27	LC11	A
794	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.18	1.28	LC11	A
795	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.31	10.5	LC11	A
796	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	502.17	1.29	LC11	A
797	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.16	1,28	LC11	A
798	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	518.35	1.32	LC11	A
799	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	552.32	1.32	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
800	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	538.15	1.31	LC11	A
801	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	484.28	1.15	LC11	A
802	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	500.26	1.24	LC11	A
803	3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	476.32	1.29	LC11	A
804	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	484.36	10.25	LC14	A
805	(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid	482.21	1.28	LC11	A
806	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	500.35	1.1	LC11	A
807	(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	495.25	1.22	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
808	(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	506.22	1.25	LC11	A
809	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.31	10.7	LC14	A
810	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	514.24	4.54	LC10	A
811	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	500.26	1.26	LC11	A
812	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	538.24	1.28	LC11	A
813	3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	476.28	1.3	LC11	A
814	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	450.25	1.26	LC11	A
815	(R)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic	504.18	1.29	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
	acid				
816	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	538.2	1.31	LC11	A
817	(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	506.28	1.25	LC11	A
818	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	498.34	1.3	LC11	A
819	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	502.35	1.29	LC11	A
820	3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	490.36	1.32	LC11	A
821	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	484.37	1.12	LC11	A
822	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-phenyl)-propionic acid	500.34	1.12	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
823	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	450.34	1.13	LC11	B
824	(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid	448.36	1.11	LC11	B
825	(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid	448.31	1.25	LC11	B
826	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	484.3	1.25	LC11	B
827	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-phenyl-propionic acid	470.33	1.1	LC11	B
828	(S)-3-(4-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.18	1.29	LC11	B
829	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	484.24	1.26	LC11	B
830	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-2-phenyl-propionic acid	470.32	1.23	LC11	B
832	(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid	523.33	1.25	LC11	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
833	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	484.29	1.26	LC11	C
834	(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid	509.31	1.22	LC11	C
835	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.27	1.24	LC11	A
836	(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid	509.24	1.23	LC11	C
837	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	484.34	1.25	LC11	C
838	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	484.25	1.26	LC11	C
839	(S)-3-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-{[5-(3,3-dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	536.13	1.31	LC11	A
840	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	500.31	1.23	LC11	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
841	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	450.33	1.26	LC11	C
842	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	450.25	1.26	LC11	
843	(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid	448.23	1.25	LC11	
844	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.21	1.25	LC11	
845	(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	498.27	1.3	LC11	
846	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.22	1.25	LC11	
847	(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	530.25	1.25	LC11	
848	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	500.25	1.24	LC11	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
849	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	538.2	1.3	LC11	A
850	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	500.31	1.1	LC11	A
851	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	464.29	4.56	LC11	
852	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	498.27	4.55	LC11	
853	(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid	462.31	1.29	LC11	
854	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	502.31	1.27	LC11	B
855	(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	544.36	1.28	LC11	
856	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-	514.34	1.27	LC11	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
	phenyl)-propionic acid				
857	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	484.36	10	LC14	A
858	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	450.35	1.13	LC11	
859	(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	498.37	1.16	LC11	A
860	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	484.34	1.13	LC11	A
861	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.27	1.13	LC11	>30
862	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.34	1.11	LC11	B
863	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	538.31	1.14	LC11	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
864	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-4-phenyl-butyric acid	484.37	1.12	LC11	
865	(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	495.34	1.08	LC11	
866	(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	530.34	1.12	LC11	
867	(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid	509.36	1.09	LC11	
868	(S)-3-(2,6-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	506.32	1.12	LC11	
869	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.33	1.11	LC11	
870	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	484.38	1.13	LC11	A
871	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	450.35	1.13	LC11	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
872	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.33	1.24	LC11	B
873	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.31	1.26	LC11	
874	(S)-3-(3-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	495.28	1.22	LC11	
875	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	500.31	1.24	LC11	
876	(S)-3-(3-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	488.3	1.25	LC11	
877	(S)-3-(3-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	504.24	1.27	LC11	B
878	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	464.34	1.29	LC11	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
879	(1-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-cyclopentyl)-acetic acid	462.31	1.29	LC11	
880	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	502.31	1.29	LC11	A
881	(S)-3-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	512.37	1.32	LC11	
883	(S)-3-(2-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	502.3	1.29	LC11	A
884	(S)-3-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	544.35	1.29	LC11	A
885	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-phenyl)-propionic acid	514.24	4.54	LC11	
886	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-5-methyl-hexanoic acid	464.36	1.31	LC11	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
888	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	552.32	1.3	LC11	
889	(S)-4-(4-Cyano-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-butyric acid	523.33	1.26	LC11	
890	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid	514.36	1.26	LC11	
891	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-phenyl-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	518.26	4.46	LC10	A
892	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(pyridin-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide; compound with trifluoro-acetic acid	488.38	1	LC11	
893	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	451.37	1.13	LC11	
894	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(furan-2-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide	477.36	1.12	LC11	
895	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(3-dimethylamino-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-	482.44	0.91	LC11	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
	ethyl]-amide; compound with trifluoro-acetic acid				
896	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(1-ethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	467.44	1.17	LC11	
897	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-cyclohexylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide	479.05	1.18	LC11	
898	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-3-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-1-o-tolyl-propyl]-amide	467.41	1.04	LC11	
899	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-1-o-tolyl-2-((R)-1,2,2-trimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-amide	481.4	4.71	LC10	
900	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-1-o-tolyl-propyl]-amide	467.36	1.04	LC11	
901	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((S)-sec-butylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	453.25	1.15	LC11	
902	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-3-((S)-3-hydroxy-piperidin-1-yl)-3-oxo-1-o-tolyl-propyl]-amide	481.25	1.07	LC11	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
903	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(carbamoylmethyl-methyl-carbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	468.23	1.02	LC11	
904	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((R)-1-cyclopropyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	465.25	1.16	LC11	
905	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((S)-1-cyclopropyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	465.25	1.16	LC11	
906	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-cyclobutylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide	451.39	1.13	LC11	
907	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(pyridin-3-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide; compound with trifluoro-acetic acid	488.42	0.95	LC11	
908	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-cyclopentylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide	465.43	1.16	LC11	
909	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2-methoxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	469.4	1.11	LC11	

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
910	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2,2-difluoro-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	461.2	1.11	LC11	
911	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-1-o-tolyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethylcarbamoyl)-ethyl]-amide	479.18	1.14	LC11	
912	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2-cyclopropyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	465.25	1.16	LC11	
913	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(pyrimidin-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide	489.23	1.02	LC11	
914	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-butylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide	453.25	1.15	LC11	
915	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(furan-3-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide	477.22	1.12	LC11	
916	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide; compound with trifluoro-acetic acid	488.41	0.92	LC11	C
917	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(1,1-dimethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-	467.44	1.19	LC11	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
	amide				
918	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((R)-sec-butylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	453.25	1.15	LC11	C
919	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-isobutylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide	453.37	1.15	LC11	C
920	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-1-o-tolyl-2-((S)-1,2,2-trimethyl-propylcarbamoyl)-ethyl]-amide	481.51	1.2	LC11	C
921	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(1-methoxymethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	483.26	1.13	LC11	C
922	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-tert-butylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide	453.25	1.17	LC11	C
923	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(5-methyl-1H-pyrazol-3-ylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	477.23	1.07	LC11	C
924	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	467.38	1.08	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
925	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	483.41	1.09	LC11	C
926	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(cyanomethyl-carbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	436.2	1.07	LC11	C
927	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((R)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	483.26	1.09	LC11	B
928	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide	479.22	1.02	LC11	B
929	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-isopropylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide	439.39	1.12	LC11	B
930	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-3-ylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	477.23	1.08	LC11	B
931	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2-oxo-pyrrolidin-3-ylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	480.24	1.01	LC11	C

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
932	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(5-methyl-isoxazol-3-ylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	478.36	1.13	LC11	B
933	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-cyclopropylcarbamoyl-1-o-tolyl-ethyl)-amide	437.29	1.08	LC11	A
934	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid {(S)-2-[(isoxazol-5-ylmethyl)-carbamoyl]-1-o-tolyl-ethyl}-amide	478.22	1.08	LC11	A
935	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	455.37	1.08	LC11	A
936	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((S)-1-hydroxymethyl-2-methyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	483.43	1.09	LC11	A
937	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((S)-2-methoxy-1-methyl-ethylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	469.24	1.1	LC11	A
938	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid ((S)-2-{[(S)-1-(tetrahydro-furan-2-yl)methyl]-carbamoyl}-1-o-tolyl-ethyl)-amide	481.25	1.1	LC11	A

Ex-ample	Compound Name	m/z (1)	Rt (min)	LC/MS Method	Activ-ity (2)
939	1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carboxylic acid [(S)-2-((R)-1,2-dimethyl-propylcarbamoyl)-1-o-tolyl-ethyl]-amide	467.23	1.09	LC11	A

(1) Mass spectroscopic characterization; observed mass number of the ion $[(M+H)^+]$, unless specified otherwise

(2) Cathepsin A inhibitory activity determined in the pharmacological test "Cathepsin A inhibitory activity" described below. "A" means an IC_{50} value of less than 0.1 µM, "B" means an IC_{50} value between 0.1 µM and 1 µM, "C" means an IC_{50} value between 1 µM and 30 µM.

(3) The two compounds of examples 745 and 746; the two compounds of examples 747 and 748; the two compounds of examples 753 and 754; the two compounds of examples 758 and 759; the two compounds of examples 760 and 761; and the two compounds of examples 763 and 764 each are two diastereomeric compounds, one of them being the diastereomer with R configuration in the alcohol moiety and the other of them being the diastereomer with S configuration in the alcohol moiety (the stereochemistry in the alcohol moiety was not determined; it was arbitrarily assigned R configuration in the first diastereomer eluted from the chromatography column and S configuration in the second diastereomer eluted from the chromatography column).

Exemplary ^{1}H-NMR data of example compounds

Example 3

δ (ppm) = 2.75 (dd, 1H); 2.92 (dd, 1H); 3.75 (s, 3H); 5.35 (q, 1H); 5.85 (s, 1H); 6.85 (d, 2H); 7.3 (m, 3H); 7.5 (m, 2H); 7.75 (d, 2H); 8.5 (d, 1H)

Example 7

δ (ppm) = 1.25 (s, 9H); 2.0 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 2.75 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 5.35 (q, 1H); 5.8 (s, 1H); 6.7 (m, 1H); 7.05-7.3 (m, 6H); 8.5 (d, 1H)

Example 129

δ (ppm) = 2.4 (s, 3H); 2.7 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 3.9 (s, 3H); 5.6 (q, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.1 (m, 3H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.6 (m, 2H); 8.65 (d, 1H)

Example 523

δ (ppm) = 2.35 (s, 3H); 2.75 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 5.6 (q, 1H); 5.85 (s, 1H); 7.0 (t, 1H); 7.2 (q, 1H); 7.35 (m, 3H); 7.8 (m, 2H); 8.65 (d, 1H)

Example 524

δ (ppm) = 2.7 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 5.7 (m, 1H); 5.85 (s, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.3-7.4 (m, 3H); 7.45 (m, 1H); 7.8 (m, 2H); 8.75 (d, 2H)

Example 534

δ (ppm) = 2.4 (s, 3H); 2.7 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 5.6 (s, 1H); 6.25 (s, 1H); 7.1 (m, 3H); 7.35 (m, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (d, 2H); 8.65 (d, 1H)

Example 548

δ (ppm) = 2.7 (dd, 1H); 2.85 (dd, 1H); 3.9 (s, 3H); 5.7 (m, 1H); 5.9 (s, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.35 (t, 1H); 7.5 (t, 2H); 7.6 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.8 (d, 2H); 8.6 (d, 1H)

Example 564

δ (ppm) = 2.3 (s, 3H); 2.7 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 5.6 (m, 1H); 5.85 (s, 1H); 7.0 (m, 2H); 7.35 (m, 2H); 7.5 (m, 2H); 7.8 (m, 2H); 8.6 (d, 1H)

Example 585

δ (ppm) = 2.85 (dd, 1H); 3.0 (dd, 1H); 5.4 (q, 1H); 5.8 (s, 1H); 7.2-7.6 (m, 12H); 8.6 (d, 1H)

Example 597

δ (ppm) = 2.85 (dd, 1H); 3.0 (dd, 1H); 3.95 (s, 3H); 5.5 (q, 1H); 6.25 (s, 1H); 7.3-8.6 (several m, 13H); 8.75 (d, 1H)

Example 603

δ (ppm) = 2.8 (dd, 1H); 3.0 (dd, 1H); 3.2 (s, 3H); 5.45 (q, 1H); 5.8 (s, 1H); 7.3 (t, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.85 (d, 2H); 8.75 (d, 1H)

Example 607

δ (ppm) = 2.4 (s, 3H); 2.6 (dd, 1H); 2.8 (dd, 1H); 5.6 (m, H); 5.8 (s, 1H); 7.1 (m, 3H); 7.4 (m, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.8 (m, 1H); 7.9 (m, 1H); 8.1 (m, 1H); 8.6 (d, 1H)

Example 618

δ (ppm) = 1.05 (t, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.8 (dd, 1H); 2.95 (dd, 1H); 3.9 (s, 3H); 4.0 (q, 2H); 5.5 (q, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.1 (m, 3H); 7.35 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.55 (m, 2H); 8.7 (d, 1H)

Example 672

δ (ppm) = 2.4 (s, 3H); 2.7 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 3.7 (s, 3H); 3.9 (s, 3H); 5.6 (q, 1H); 6.2 (s, 1H); 6.7 (m, 2H); 7.35 (m, 2H); 7.45 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 8.55 (d, 1H)

Example 680

δ (ppm) = 3.0 (m, 2H); 3.9 (s, 3H); 5.8 (m, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.5-7.7 (m, 4H); 7.8 (m, 1H); 8.9 (d, 1H)

Example 682

δ (ppm) = 2.2 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 2.65 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 3.9 (s, 3H); 5.7 (q, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.0 (m, 2H); 7.3 (m, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 8.6 (d, 1H)

Example 684

δ (ppm) = 0.3 (m, 2H); 0.5 (m, 2H); 1.2 (m, 1H); 2.3 (s, 3H); 2.75 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 4.0 (d, 2H); 5.6 (q, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.0 (m, 1H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 8.75 (d, 1H)

Example 690

δ (ppm) = 0.3 (m, 2H); 0.5 (m, 2H); 1.2 (m, 1H); 2.25 (s, 3H); 2.7 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 4.0 (d, 2H); 5.3 (q, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.0 (m, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.35 (m, 1H); 7.45 (m, 1H); 7.55 (m, 2H); 8.6 (d, 2H)

Example 700

δ (ppm) = 1.1 (s, 9H); 2.4 (s, 3H); 2.7 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 5.25 (s, 2H); 5.6 (q, 1H); 6.1 (s, 1H); 7.1 (m, 3H); 7.35 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.55-7.7 (m, 2H); 8.7 (d, 1H)

Example 744

δ (ppm) = 0.8 (s, 9H); 2.45 (s, 3H); 2.7 (m, 1H); 2.9 (m, 1H); 3.9 (m, 1H); 4.2 (m, 1H); 4.9 (m, 1H); 5.6 (q, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.1 (m, 3H); 7.35 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.55 (m, 2H); 8.65 (d, 1H)

Example 751

δ (ppm) = 1.05 (s, 6H); 2.65 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 3.9 (s, 2H); 5.7 (m, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.3-7.6 (m, 7H); 8.8 (d, 1H)

Example 757

δ (ppm) = 0.1-0.25 (m, 3H); 0.3 (m, 1H); 0.7 (m, 1H); 1.05 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.7 (dd, 1H); 2.9 (m, 1H); 3.9 (m, 2H); 5.6 (m, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.1 (m, 3H); 7.35 (m, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.6 (m, 2H); 8.6 (d, 1H)

Example 758

δ (ppm) = 0.8 (s, 9H); 1.05 (s, 3H); 2.65 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 3.95 (d, 1H); 4.1 (d, 1H); 5.75 (m, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.3-7.6 (m, 8H); 8.8 (d, 1H)

Example 759

δ (ppm) = 0.8 (s, 9H); 1.0 (s, 3H); 2.65 (dd, 1H); 2.9 (m, 1H); 4.0 (d, 1H); 4.1 (d, 1H); 5.75 (m, 1H); 6.25 (s, 1H); 7.25-7.6 (m, 8H); 8.8 (d, 1H)

Example 762

δ (ppm) = 0.7 (t, 6H); 1.3 (m, 4H); 2.65 (dd, 1H); 2.9 (dd, 1H); 3.9 (s, 2H); 5.7 (m, 1H); 6.2 (s, 1H); 7.3-7.6 (m, 7H); 8.85 (d, 1H)

Pharmacological tests

a) Cathepsin A inhibitory activity

Recombinant human cathepsin A (residues 29-480, with a C-terminal 10-His tag; R&D Systems, # 1049-SE) was proteolytically activated with recombinant human cathepsin L (R&D Systems, # 952-CY). Briefly, cathepsin A was incubated at 10 µg/ml with cathepsin L at 1 µg/ml in activation buffer (25 mM 2-(morpholin-4-yl)-ethanesulfonic acid (MES), pH 6.0, containing 5 mM dithiothreitol (DTT)) for 15 min at 37 °C. Cathepsin L activity was then stopped by the addition of the cysteine protease inhibitor E-64 (N-(trans-epoxysuccinyl)-L-leucine-4-guanidinobutylamide; Sigma-Aldrich, # E3132; dissolved in activation buffer/DMSO) to a final concentration of 10 µM.

The activated cathepsin A was diluted in assay buffer (25 mM MES, pH 5.5, containing 5 mM DTT) and mixed with the test compound (dissolved in assay buffer containing (v/v) 3 % DMSO) or, in the control experiments, with the vehicle in a multiple assay plate. After incubation for 15 min at room temperature, as substrate then bradykinin carrying an N-terminal ®Bodipy FL (4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-propionyl) label (JPT Peptide Technologies GmbH; dissolved in assay buffer) was added to the mixture. The final concentration of cathepsin A was 833 ng/ml and the final concentration of labeled bradykinin 2 µM. After incubation for 15 min at room temperature the reaction was stopped by the addition of stop buffer (130 mM 2-(4-(2-hydroxy-ethyl)-piperazin-1-yl)-ethanesulfonic acid, pH 7.4, containing (v/v) 0.013 % ®Triton X-100, 0.13 % Coating Reagent 3 (Caliper Life Sciences), 6.5 % DMSO and 20 µM ebelactone B (Sigma, # E0886)).

Uncleaved substrate and product were then separated by a microfluidic capillary electrophoresis on a LabChip® 3000 Drug Discovery System (12-Sipper-Chip; Caliper Life Sciences) and quantified by determination of the respective peak areas. Substrate turnover was calculated by dividing product peak area by the sum of substrate and product peak areas, and the enzyme activity and the inhibitory effect of the test compound thus quantified. From the percentage of inhibition of cathepsin A activity observed with the test compound at several concentrations, the inhibitory concentration IC_{50}, i.e. the concentration which effects 50 % inhibition of enzyme activity was, calculated. IC_{50} values of various example compounds are given in Table 1, wherein "A" means an IC_{50} value of less than 0.1 µM, "B" means an IC_{50} value between 0.1 µM and 1 µM, and "C" means an IC_{50} value between 1 µM and 30 µM.

B) In vivo antihypertrophic and renoprotective activity

The in vivo pharmacological activity of the compounds of the invention can be investigated, for example, in the model of DOCA-salt sensitive rats with unilateral nephrectomy. Briefly, in this model unilateral nephrectomy of the left kidney (UNX) is performed on Sprague Dawley rats of 150 g to 200 g of body weight. After the operation as well as at the beginning of each of the following weeks 30 mg/kg of body weight of DOCA (desoxycorticosterone acetate) are administered to the rats by subcutaneous injection. The nephrectomized rats treated with DOCA are supplied with drinking water containing 1 % of sodium chloride (UNX/DOCA rats). The UNX/DOCA rats develop high blood pressure, endothelial dysfunction, myocardial hypertrophy and fibrosis as well as renal dysfunction. In the test group (UNX/DOCA Test) and the placebo group (UNX/DOCA Placebo), which consist of randomized UNX/DOCA rats, the rats are treated orally by gavage in two part administrations at 6 a.m. and 6 p.m. with the daily dose of the test compound (for example 10 mg/kg of body weight dissolved in vehicle) or with vehicle only, respectively. In a control group (control), which consists of animals which have not been subjected to UNX and DOCA administration, the animals receive normal drinking water and are treated with vehicle only. After five weeks of treatment, systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) are measured non-invasively via the tail cuff method. For determination of albuminuria

and creatinine, 24 h urine is collected on metabolic cages. Endothelial function is assessed in excised rings of the thoracic aorta as described previously (W. Linz et al., JRAAS (Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system) 7 (2006), 155-161). As a measure of myocardial hypertrophy and fibrosis, heart weight, left ventricular weight and the relation of hydroxyproline and proline are determined in excised hearts.

Table 2: Cathepsin A inhibitory activity IC_{50}

Example	Compound Name	CATH-A IC_{50} (µM)
129	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	0.041249
135	(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	0.210567
221	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	0.322137
385	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	0.060742
418	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	5.287222
441	3-(2-Fluoro-6-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.513333
443	3-(5-Fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.220464
444	3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.083052
445	(S)-3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-p-tolyl-propionic acid	0.129975
446	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.120455
447	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	0,114465

448	3-(2-Chloro-4-dimethylamino-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.883729
449	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-propionic acid	0.175869
450	3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.408735
451	3-(2,5-Difluoro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.232875
452	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	0.138677
453	3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-propionic acid	0.248853
454	(S)-3-{[1-(2,4-Difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	0.185593
455	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	0.154288
457	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-propionic acid	0.170335
458	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.2227
459	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-difluoro-phenyl)-propionic acid	0.128099
460	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	0.117776
461	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	0.150702
462	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-dichloro-phenyl)-propionic acid	0.080429
463	3-(2-Chloro-4-dimethylamino-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	11.052896
464	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-propionic acid	0.27418

465	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-difluoro-phenyl)-propionic acid	0.738351
466	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	0.561884
467	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethylsulfanyl-phenyl)-propionic acid	2.24854
468	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	0.279829
469	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-propionic acid	0.860051
470	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.398363
471	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-propionic acid	0.486287
472	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-difluoro-phenyl)-propionic acid	4.087942
473	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	1.726107
474	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.206959
475	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.136696
492	3-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.175259
493	3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.245667
494	3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.142178
495	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.213013
496	3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.166522

497	3-(5-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.145434
498	3-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.142545
499	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid; compound with trifluoro-acetic acid	0.147004
500	3-(2,5-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.086296
502	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2,4-difluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.116138
503	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-yl)-propionic acid	0.391391
504	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-propionic acid	0.123363
505	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-morpholin-4-yl-phenyl)-propionic acid	29.754902
506	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	0.05236
507	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.160998
508	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	0.136863
509	3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.100369
510	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(5-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid	0.175019
511	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2,5-dichloro-phenyl)-propionic acid	0.101707
512	(S)-3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	0.155051

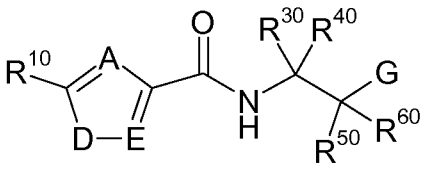
513	3-{[1-(3-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	0.194548
514	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(3-chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.303517
515	3-{[1-(4-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	0.238394
516	3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.10191
525	3-(5-Fluoro-2-methoxy-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	1.505027
526	(S)-3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	0.357948
527	3-{[1-(4-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid	0.152264
528	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.413048
545	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(3-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid	1.112898
546	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	0.532645
547	3-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	1.388069
548	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	7.759644
549	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-biphenyl-3-yl)-propionic acid	13.812548
550	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	0.635486
551	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid	0.352071
552	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	0.323441

553	3-(2-Fluoro-5-methoxy-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.732366
554	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	1.843808
555	3-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.238578
556	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-biphenyl-3-yl)-propionic acid	8.652812
557	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	0.839178
558	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-methoxy-biphenyl-4-yl)-propionic acid	0.699161
559	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-5-methoxy-phenyl)-propionic acid	0.731295
560	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	7.623283
561	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-fluoro-4-methyl-phenyl)-propionic acid	0.265803
562	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-biphenyl-3-yl)-propionic acid	4.493781
563	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-propionic acid	1.74027
564	3-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid	0.458522
565	3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-propionic acid	5.022589
566	3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-propionic acid	2.986143
567	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid	1.062689
568	3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-propionic acid	2.354354

745	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	0.004703
747	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	0.014724
748	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	0.002558
753	(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.3449
758	(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.01742
766	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	0.000692
768	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.00115
771	(S)-3-(4-Fluoro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.00197
803	3-Cyclohexyl-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid	0.0267
860	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid	0.0761
870	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid	0.076

Claims

1. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them,



I

wherein

A is chosen from the series consisting of $C(R^1)$ and N;

D is chosen from the series consisting of $N(R^2)$, O and S;

E is chosen from the series consisting of $C(R^3)$ and N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)-, NC- and tetrazol-5-yl;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, Ar, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

R^2 is chosen from the series consisting of (C_1-C_7)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

R^{10} is chosen from the series consisting of R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O-;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Ar and Het^3;

R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, R^{15} and Ar;

R^{14} is $(C_1$-$C_{10})$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-NH-C(O)-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-C(O)-, Het^1-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-C(O)-NH- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-$S(O)_m$-;

R^{15} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting halogen, HO- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-;

R^{16} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of HO-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O- and NC-;

R^{30} is chosen from the series consisting of R^{31}, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^{31} is $(C_1$-$C_{10})$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, HO-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$- and NC-;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-NH-$S(O)_2$-, di$((C_1$-$C_4)$-alkyl)N-$S(O)_2$-, H_2N-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-NH-

, di((C1-C6)-alkyl)N-, Het[1], (C1-C4)-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, (C1-C4)-alkyl-S(O)2-NH- and NC-;

R33 is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C1-C6)-alkyl, (C3-C7)-cycloalkyl, HO-, (C1-C6)-alkyl-O-, (C1-C6)-alkyl-S(O)m-, H2N-S(O)2-, (C1-C4)-alkyl-NH-S(O)2-, di((C1-C4)-alkyl)N-S(O)2- and NC-;

R40 is chosen from the series consisting of hydrogen and (C1-C4)-alkyl;

or R30 and R40 together are (CH2)x which is optionally substituted by one or more identical or different (C1-C4)-alkyl substituents, wherein x is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R50 is chosen from the series consisting of hydrogen, (C1-C6)-alkyl, HO- and (C1-C6)-alkyl-O-;

R60 is chosen from the series consisting of hydrogen and (C1-C6)-alkyl;

or R50 and R60 together are (CH2)y which is optionally substituted by one or more identical or different (C1-C4)-alkyl substituents, wherein y is an integer chosen from the series consisting of 2, 3, 4 and 5;

R71 is chosen from the series consisting of hydrogen and (C1-C8)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting (C1-C6)-alkyl-O- and (C1-C6)-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_3\text{-}C_6)$-cycloalkyl, $-CH_2\text{-}(CH_2)_b\text{-}(C_3\text{-}C_6)$-cycloalkyl, Het^4 and $-(CH_2)_b\text{-}Het^4$, where alkyl or cycloalkyl is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, HOOC-, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O- and $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-C(O)-O-, NC-, $N((C_1\text{-}C_4)\text{-alkyl})_2$ and b is 0, 1 or 2;

R^{73} is chosen from the series consisting of hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl;

or

R^{72} and R^{73} together with the nitrogen atom to which they are bonded form a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle, which contain optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-;

Ar, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl, $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl-O-, $-O\text{-}CH_2\text{-}O-$, $-O\text{-}CF_2\text{-}O-$, $(C_1\text{-}C_6)\text{-alkyl-}S(O)_m-$, $H_2N\text{-}S(O)_2-$ and NC-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two identical or different further ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1\text{-}C_4)$-alkyl-O-, oxo and NC-;

Het^2 is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded and optionally one further ring

heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

Het^3, independently of each other group Het^3, is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, (C_1-C_4)-alkyl and oxo;

Het^4, independently of each other group Het^4, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises one to four ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O-, oxo and NC-;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and (C_1-C_4)-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$ groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

2. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in claim 1, wherein E is N.

3. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 and 2, wherein D is $N(R^2)$.

4. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 3, wherein
A is chosen from the series consisting of $C(R^1)$ and N;
D is $N(R^2)$;
E is N;
R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;
R^2 is Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2.

5. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 4, wherein R^{10} is R^{11}-O-.

6. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 5, wherein R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}- wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1.

7. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 6, wherein
G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-$N(R^{73})$-C(O)-;

R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;
R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, R^{33}, (C_1-C_6)-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-(C_1-C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, (C_1-C_6)-alkyl-NH-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het^1 and NC-;
R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and pyridinyl which all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_4)-alkyl-O-, (C_1-C_4)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;
R^{40} is hydrogen;
R^{50} is hydrogen;
R^{60} is hydrogen.

8. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 7, wherein

A is chosen from the series consisting of C(R^1) and N;

D is N(R^2);

E is chosen from the series consisting of C(R^3) and N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, (C_1-C_6)-alkyl, HO- and (C_1-C_6)-alkyl-O-;

R^2 is chosen from the series consisting of $(C_1$-$C_7)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl-C_sH_{2s}- and Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^3 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-;

R^{10} is chosen from the series consisting of R^{11}-O-, R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- and Het^2-C(O)-O-;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen, R^{14}, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and Het^3;

R^{12} and R^{13} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen, R^{15} and Ar;

R^{14} is $(C_1$-$C_{10})$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, HO-, R^{16}-O-, oxo, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, Ar, Het^1, Het^3, NC-, H_2N-C(O)-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-NH-C(O)-, di($(C_1$-$C_4)$-alkyl)N-C(O)- and Het^1-C(O)-;

R^{15} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl;

R^{16} is $(C_1$-$C_6)$-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-;

R^{30} is chosen from the series consisting of $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{32}-C_uH_{2u}- and Het^3-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0, 1, 2 and 3;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, HO-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-

C_4)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-S(O)$_2$-, H_2N-, di((C_1-C_6)-alkyl)N-, Het[1], (C_1-C_4)-alkyl-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_3-C_7)-cycloalkyl, HO-, (C_1-C_6)-alkyl-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, di((C_1-C_4)-alkyl)N-S(O)$_2$- and NC-;

R^{40} is hydrogen;

R^{50} is chosen from the series consisting of hydrogen and HO-;

R^{60} is hydrogen;

R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_8)-alkyl which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting (C_1-C_6)-alkyl-O- and (C_1-C_6)-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} and R^{73} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and (C_1-C_4)-alkyl;

Ar, independently of each other group Ar, is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 5-membered or 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one, two or three identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, (C_1-C_6)-alkyl-S(O)$_m$- and NC-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 8-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^1 is bonded and optionally one or two identical or different further ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, oxo and NC-;

Het^2 is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen atom via which Het^2 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-;

Het^3, independently of each other group Het^3, is a saturated 4-membered to 7-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two identical or different ring heteroatoms chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and is bonded via a ring carbon atom, which is optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl and oxo;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ and $(CH_2)_y$ groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents;

9. A compound of the formula I, in any of its stereoisomeric forms or a mixture of stereoisomeric forms in any ratio, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 8, wherein

A is $C(R^1)$;

D is $N(R^2)$;

E is N;

G is chosen from the series consisting of R^{71}-O-C(O)- and R^{72}-N(R^{73})-C(O)-;

R^1 is chosen from the series consisting of hydrogen, halogen and (C_1-C_4)-alkyl;

R^2 is Ar-C_sH_{2s}-, wherein s is 0;

R^{10} is R^{11}-O-;

R^{11} is chosen from the series consisting of hydrogen and R^{14};

R^{14} is (C_1-C_{10})-alkyl which is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of HO-, R^{16}-O-, oxo, (C_3-C_7)-cycloalkyl, Ar, Het^1, di((C_1-C_4)-alkyl)N- and Het^1-C(O)-;

R^{16} is (C_1-C_6)-alkyl which is optionally substituted by one or two identical or different substituents chosen from the series consisting of HO- and (C_1-C_4)-alkyl-O-;

R^{30} is R^{32}-C_uH_{2u}-, wherein u is an integer chosen from the series consisting of 0 and 1;

R^{32} is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered monocyclic heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring

heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl, R^{33}, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, R^{33}-O-, R^{33}-$(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-S$(O)_m$-, di$((C_1$-$C_6)$-alkyl)N-, Het^1 and NC-;

R^{33} is chosen from the series consisting of phenyl and pyridinyl which all are optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_4)$-alkyl-S$(O)_m$- and NC-;

R^{40} is hydrogen;

R^{50} is hydrogen;

R^{60} is hydrogen;

R^{71} is chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_8)$-alkyl which is optionally substituted by one substituent chosen from the series consisting $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O- and $(C_1$-$C_6)$-alkyl-C(O)-O-;

R^{72} and R^{73} are independently of each other chosen from the series consisting of hydrogen and $(C_1$-$C_2)$-alkyl;

Ar is chosen from the series consisting of phenyl and an aromatic 6-membered heterocycle which comprises one or two nitrogen atoms as ring heteroatoms, wherein the phenyl and the heterocycle are all optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of halogen, $(C_1$-$C_6)$-alkyl, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-O-, $(C_1$-$C_6)$-alkyl-S$(O)_m$- and NC-;

Het^1, independently of each other group Het^1, is a saturated or unsaturated 4-membered to 6-membered monocyclic heterocycle which comprises a ring nitrogen

atom via which Het^1 is bonded and optionally one further ring heteroatom chosen from the series consisting of nitrogen, oxygen and sulfur, which is optionally substituted by one, two or three identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine, $(C_1$-$C_4)$-alkyl, HO- and oxo;

m, independently of each other number m, is an integer chosen from the series consisting of 0, 1 and 2;

wherein all cycloalkyl groups, independently of each other, are optionally substituted by one or more identical or different substituents chosen from the series consisting of fluorine and $(C_1$-$C_4)$-alkyl;

wherein all alkyl, C_sH_{2s} and C_uH_{2u} groups, independently of each other, and independently of any other substituents, are optionally substituted by one or more fluorine substituents.

10. A compound of the formula I, or a physiologically acceptable salt thereof, or a physiologically acceptable solvate of any of them, as claimed in any one or more of claims 1 to 9, chosen from

3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-methoxy-phenyl)-propionic acid,

3-(3-tert-Butoxy-phenyl)-3-{[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

3-(3-Fluoro-2-methyl-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

3-(2-Chloro-5-fluoro-phenyl)-3-{[1-(4-fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,

(S)-3-[(5-Methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-o-tolyl-propionic acid,

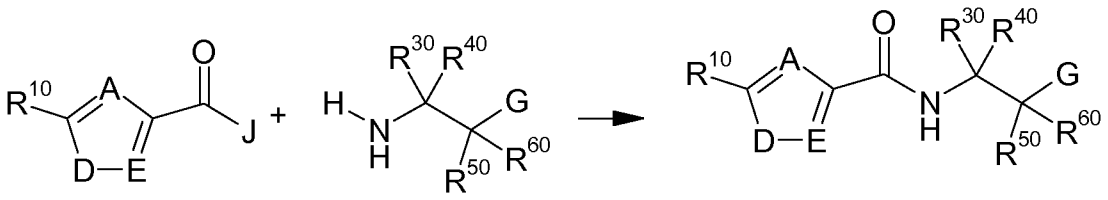
3-[(5-Hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,

3-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-3-[(5-hydroxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-propionic acid,
3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2'-fluoro-biphenyl-4-yl)-propionic acid,
3-[(5-Methoxy-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-amino]-3-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[5-Hydroxy-1-(2-methanesulfonyl-phenyl)-1H)-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(4-methoxy-2-methyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-propionic acid,
3-(2,3-Dimethyl-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-methoxy-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-(3-fluoro-2-methyl-phenyl)-propionic acid,
(S)-3-{[5-Cyclopropylmethoxy-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-m-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-(2-hydroxy-2-methyl-propoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[5-(2-Cyclopropyl-2-hydroxy-propoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,

(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2,4-Dichloro-phenyl)-3-{[5-(2-ethyl-2-hydroxy-butoxy)-1-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-o-tolyl-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-(2-Chloro-phenyl)-3-{[1-(2-fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Fluoro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-2,3,3-trimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-p-tolyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((R)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-{[5-((S)-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1-phenyl-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid,
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((R)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid, and
(S)-3-{[1-(2-Chloro-phenyl)-5-((S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butoxy)-1H-pyrazole-3-carbonyl]-amino}-3-phenyl-propionic acid.

11. A process for the preparation of a compound of the formula I or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically solvate of any of them as claimed in any

one or more of claims 1 to 10, comprising reacting a compound of the formula II with a compound of the formula III,



II III I

wherein the groups A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} and R^{60} in the compounds of the formulae II and III are defined as in the compounds of the formula I and additionally functional groups can be present in protected form or in the form of a precursor group, and the group J in the compound of the formula II is HO-, (C_1-C_4)-alkyl-O- or halogen.

12. A compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 10 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them for use as a pharmaceutical.

13. A pharmaceutical composition, which comprises at least one compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 10 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. Use of a compound of the formula I as claimed in any one or more of claims 1 to 10 or a physiologically acceptable salt thereof or a physiologically acceptable solvate of any of them for the manufacture of a medicament for the treatment of heart failure, congestive heart failure, cardiomyopathy, myocardial infarction, left ventricular dysfunction, cardiac hypertrophy, valvular heart diseases, hypertension, atherosclerosis, peripheral arterial occlusive disease, restenosis, vasvular permeability disorders, treatment of edema, thrombosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, renal failure, cystic fibrosis, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, immunological diseases, diabetic complications, fibrotic diseases, pain,

ischemia or reperfusion damage or neurodegenerative diseases, or for cardioprotection or renoprotection or as a diuretic (stand-alone treatment or in combination with established diuretics)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D231/20 C07D231/22 C07D401/04 C07D401/12 C07D403/12
C07D405/12 C07D413/12 C07D417/12 A61K31/415 A61P9/00
A61P11/00 A61P37/00 A61P25/28 A61P29/00 A61P13/12
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/080226 A2 (SANOFIS AVENTIS [FR]; NAZARE MARC [DE]; ZECH GERNOT [DE]; JUST MELITTA) 2 July 2009 (2009-07-02) cited in the application claims 1, 9, 11	1-14
A	JP 2005 145839 A (JAPAN SCIENCE & TECH AGENCY) 9 June 2005 (2005-06-09) cited in the application formula I	1-14
A	& DATABASE WPI Week 200542 Thomson Scientific, London, GB; AN 2005-410626 & JP 2005 145839 A (JAPAN SCI & TECHNOLOGY AGENCY) 9 June 2005 (2005-06-09) cited in the application * abstract	1-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 March 2011	18/03/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Brandstetter, T

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/051038

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2010/136493 A1 (NOVARTIS AG [CH]; COPPOLA GARY MARK [US]; IWAKI YUKI [US]; KARKI RAJES) 2 December 2010 (2010-12-02) examples 4-11, 5-57, 5-70 claims 1, 13, 16-19 -----	1,2,5-7, 11-14

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

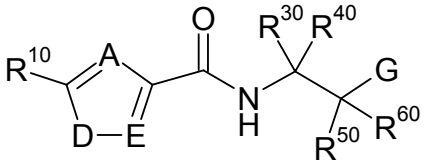
Information on patent family members

International application No
PCT/EP2011/051038

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009080226 A2	02-07-2009	EP 2238128 A2	13-10-2010
		US 2011021537 A1	27-01-2011
JP 2005145839 A	09-06-2005	NONE	
WO 2010136493 A1	02-12-2010	US 2010305131 A1	02-12-2010
		UY 32662 A	31-12-2010

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

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



I

en la que A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} tienen los significados que se indican a continuación, que son compuestos farmacéuticamente activos valiosos. Son inhibidores de la proteasa catepsina A, y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

La catepsina A (EC = 3,4,16,5; símbolo de gen CTSA) es una proteasa conocida también como carboxipeptidasa A lisosomal o proteína protectora. Pertenece a una familia de serina carboxipeptidasas que contiene sólo otros dos representantes en mamíferos, serina carboxipeptidasa inducible por retinoide y proteína de tipo carboxipeptidasa vitelogénica. Dentro de la célula, la catepsina A reside en lisosomas donde forma un complejo de alto peso molecular con beta-galactosidasa y neuraminidasa. La interacción de la catepsina A con estas glicosidasas es esencial para su encaminamiento correcto al lisosoma y las protege de la proteolisis dentro del lisosoma. Una deficiencia de catepsina A debida a diversas mutaciones en el gen ctsa conduce a una deficiencia secundaria de beta-galactosidasa y neuraminidasa que se manifiesta como el trastorno de almacenamiento lisosomal recesivo autosómico galactosialidosis (véase A. d'Azzo et al., en "The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease", vol. 2 (1995), 2835-2837). La mayoría de mutaciones identificadas en ctsa son mutaciones de sentido erróneo que afectan al plegamiento o la estabilidad de la proteína. Ninguna de ellas mostró tener lugar en el sitio activo de la enzima (G. Rudenko et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998), 621-625). Por consiguiente, el trastorno de almacenamiento lisosomal puede corregirse con mutantes de catepsina A catalíticamente inactivos (N. J. Galjart et al., J. Biol. Chem. 266 (1991), 14754-14762). Por lo tanto, la función estructural de la catepsina A se puede separar de su

actividad catalítica. Esto también se subraya por la observación de que a diferencia de lo observado en ratones deficientes en el gen ctsa, los ratones que llevan una mutación de inactivación catalítica en el gen ctsa no desarrollan signos de la enfermedad humana galactosialidosis (R. J. Rottier et al., Hum. Mol. Genet. 7 (1998), 1787-1794; V. Seyrantepe et al., Circulation 117 (2008), 1973-1981).

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

Se ha demostrado la importancia de la catepsina A para la regulación de los niveles locales de bradicinina en modelos animales de hipertensión. La inhibición farmacológica de la actividad de la catepsina A aumentó los niveles renales de bradicinina e impidió el desarrollo de hipertensión inducida por sal (H. Ito et al., Br. J. Pharmacol. 126 (1999), 613-620). Esto también pudo conseguirse por oligonucleótidos antisentido que reprimían la expresión de catepsina A (I. Hajashi et al., Br. J. Pharmacol. 131 (2000), 820-826). Además de en la hipertensión, se han

demostrado efectos beneficiosos de la bradicinina en diversas enfermedades cardiovasculares adicionales y otras enfermedades (véase J. Chao et al., Biol. Chem. 387 (2006), 665-75; P. Madeddu et al., Nat. Clin. Pract. Nephrol. 3 (2007), 208-221). Por lo tanto, las indicaciones clave de los inhibidores de la catepsina A incluyen aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, infarto cardiaco, hipertrofia cardiaca, hipertrofia vascular, disfunción del ventrículo izquierdo, en particular disfunción del ventrículo izquierdo después de infarto de miocardio, enfermedades renales tales como fibrosis renal, fallo renal e insuficiencia renal; enfermedades hepáticas tales como fibrosis hepática y cirrosis hepática, complicaciones de la diabetes tales como nefropatía, así como protección de órganos tales como el corazón y el riñón.

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

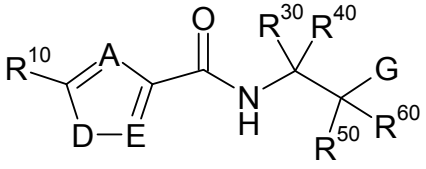
Además, al igual que otras serina proteasas tales como prostasina, elastasa o matriptasa, la catepsina A puede estimular el canal de sodio epitelial sensible a amilorida (ENaC) y, por lo tanto, está implicado en la regulación de volúmenes de fluido a través de las membranas epiteliales (véase C. Planes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

Además del compuesto mencionado anteriormente ebelactona B, se ha encontrado un efecto inhibidor sobre la catepsina A para ciertos derivados dipeptídicos de fenilalanina que se describen en el documento JP 2005/145839. Existe la necesidad de compuestos adicionales que inhiban la catepsina A y

ofrezcan una oportunidad para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente y enfermedades adicionales en las que interviene la catepsina A. La presente invención satisface esta necesidad de proporcionar los derivados de ácido 3-heteroaroilamino-propiónico sustituido con oxígeno de la fórmula I que se definen a continuación.

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

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



I

en el que

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

D se elige entre la serie que consiste en N(R^2), O y S;

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

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

tetrazol-5-ilo;

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

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

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

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

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

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

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

R^{15} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil (C_1-C_6)-O-;

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

R^{30} se elige entre la serie que consiste en R^{31}, cicloalquilo (C_3-C_7), R^{32}-C_uH_{2u}- y Het^3-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^{31} es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del

anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-S(O)$_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)$_2$-, H_2N-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_2$-NH- y NC-;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-S(O)$_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)$_2$- y NC-;

R^{40} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

o R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, donde x es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R^{50} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), HO- y alquil (C_1-C_6)-O-;

R^{60} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

o R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, donde y es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

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

R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), –CH_2-$(CH_2)_b$-cicloalquilo (C_3-C_6), Het^4 y -$(CH_2)_b$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo (C_1-C_4))$_2$ y b es 0, 1 ó 2;

R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6);

o

R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo

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

Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$- y NC-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^2 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Het^3, independientemente de cualquier otro grupo Het^3, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en

nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

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

Los grupos alquilo, es decir, restos hidrocarburo saturados, pueden ser lineales (de cadena lineal) o ramificados. Esto también se aplica si estos grupos están sustituidos o son parte de otro grupo, por ejemplo, un grupo alquil-O- (grupo alquiloxi, grupo alcoxi) o un grupo alquilo sustituido con HO (grupo hidroxialquilo). Dependiendo de la definición respectiva, el número de átomos de carbono en un grupo alquilo puede ser, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, o 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o 1, 2, 3 ó 4, o 1, 2 ó 3, o 1 ó 2, o 1. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_{10}) presente en los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_6), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), en otra realización un grupo metilo. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_8) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_6), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C_1-C_8) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C_1-C_8), un grupo de

cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_6) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), y en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C_1-C_6) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C_1-C_6), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_4) presente en cualquier posición de los compuestos de la fórmula I es un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), y en otra realización un grupo metilo, donde cualquier grupo alquilo (C_1-C_4) presente en los compuestos de la fórmula I puede ser, independientemente de cualquier otro grupo alquilo (C_1-C_4), un grupo de cualquiera de estas realizaciones. Algunos ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, grupos propilo incluyendo propilo (es decir, n-propilo) e isopropilo, grupos butilo incluyendo butilo (es decir, n-butilo), sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, grupos pentilo incluyendo pentilo (es decir, n-pentilo), 1-metilbutilo, isopentilo, neopentilo y terc-pentilo, grupos hexilo incluyendo hexilo (es decir, n-hexilo), 3,3-dimetilbutilo e isohexilo, grupos heptilo incluyendo heptilo (es decir, n-heptilo), grupos octilo incluyendo octilo (es decir, n-octilo), grupos nonilo incluyendo nonilo (es decir, n-nonilo) y grupos decilo incluyendo decilo (es decir, n-decilo). Algunos ejemplos de grupos alquil-O- son metoxi, etoxi, propoxi (es decir, n-propoxi), isopropoxi, butoxi (es decir, n-butoxi), isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (es decir, n-pentoxi). Algunos ejemplos de alquil-$S(O)_m$- son metilsulfanilo- (CH_3-S-), metanosulfinilo- (CH_3-S(O)-), metanosulfonilo (CH_3-$S(O)_2$-), etilsulfanilo- (CH_3-CH_2-S-), etanosulfinilo- (CH_3-CH_2-S(O)-), etanosulfonilo (CH_3-CH_2-$S(O)_2$-), 1-metiletilsulfanilo- ((CH_3)$_2$CH-S-), 1-metiletanosulfinilo- ((CH_3)$_2$CH-S(O)-), 1-metiletanosulfonilo ((CH_3)$_2$CH-$S(O)_2$-). En una realización de la invención, el número m se elige entre 0 y 2, en donde todos los números m son independientes unos de otros y pueden ser iguales o diferentes. En otra realización, el número m en cualquier caso es, independientemente de su significado en otros casos, 0. En otra realización, el número m en cualquier caso es, independientemente de su significado en otros casos, 2.

Un grupo alquilo sustituido puede estar sustituido en cualquier posición, siempre que el respectivo compuesto sea lo suficientemente estable y adecuado como compuesto activo farmacéutico. El pre-requisito de que un grupo específico y

un compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como compuesto activo farmacéutico se aplica en general y con respecto a las definiciones de todos los grupos en los compuestos de la fórmula I. En una realización de la invención, un átomo de carbono individual en cualquier grupo alquilo en los compuestos de la fórmula I, así como en otros grupos tales como grupos cicloalquilo y grupos heterocíclicos, por ejemplo, independientemente de cualquier otro átomo de carbono, no porta más de un sustituyente que está unido a través de un átomo de oxígeno, átomo de nitrógeno o átomo de azufre, tal como, por ejemplo, sustituyentes HO-, alquil (C_1-C_4)-O- o alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$-. Un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes flúor puede estar sin sustituir, es decir, no porta sustituyentes flúor, o sustituido, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes flúor, o con uno, dos o tres sustituyentes flúor, que pueden estar situados en cualquier posición. Por ejemplo, en un grupo alquilo sustituido con flúor, uno o más grupos metilo pueden portar tres sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos trifluorometilo, y/o uno o más grupos metileno (CH_2) pueden portar dos sustituyentes flúor cada uno y estar presentes como grupos difluorometileno. Las explicaciones con respecto a la sustitución de un grupo por flúor también se aplican si el grupo porta adicionalmente otros sustituyentes y/o es parte de otro grupo, por ejemplo de un grupo alquil-O-. Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituidos con flúor son trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y heptafluoroisopropilo. Algunos ejemplos de grupos alquil-O sustituidos con flúor son trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y 3,3,3-trifluoropropoxi. Algunos ejemplos de grupos alquil-$S(O)_m$- sustituidos con flúor son trifluorometilsulfanilo- (CF_3-S-), trifluorometanosulfinilo- (CF_3-S(O)-) y trifluorometanosulfonilo (CF_3-$S(O)_2$-).

Las explicaciones anteriores con respecto a grupos alquilo se aplican de forma correspondiente a grupos alcanodiílo (grupos alquilo divalentes) incluyendo los grupos divalentes C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$. Además, puede hacerse referencia a la parte alquilo de un grupo alquilo sustituido como un grupo alcanodiílo. Por lo tanto, los grupos alcanodiílo pueden también ser lineales o ramificados, los enlaces a los grupos adyacentes pueden ubicarse en cualquier

posición y pueden comenzar desde el mismo átomo de carbono o desde átomos de carbono diferentes, y pueden sustituirse con sustituyentes flúor. Algunos ejemplos de grupos alcanodiílo, incluyendo los grupos C_sH_{2s} y C_uH_{2u} y, siempre que constituyan cadenas polimetileno, los grupos $(CH_2)_x$, son $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$. Algunos ejemplos de grupos alcanodiílo sustituidos con flúor, que pueden contener uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o uno o dos sustituyentes flúor son, por ejemplo, -CHF-, $-CF_2-$ $-CF_2-CH_2-$, $-CH_2-CF_2-$, $-CF_2-CF_2-$, $-CF(CH_3)-$, $-C(CF_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CF_2-$, $-CF_2-C(CH_3)_2-$.

El número de átomos de carbono del anillo en un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) puede ser 3, 4, 5, 6 ó 7. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En lo que se refiere a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4), pueden estar sin sustituir, es decir, no portan sustituyentes alquilo, o sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres o cuatro, o con uno o dos, sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, por ejemplo con grupos metilo, y dichos sustituyentes pueden estar situados en cualquier posición. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo son 1-metilciclopropilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 1-metilciclopentilo, 2,3-dimetilciclopentilo, 1-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-isopropilciclohexilo, 4-terc-butilciclohexilo y 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo. En lo que se refiere a la sustitución opcional de grupos cicloalquilo con uno o más sustituyentes flúor, pueden estar sin sustituir, es decir, no portan sustituyentes flúor, o sustituidos, por ejemplo con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez u once sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis sustituyentes flúor, o con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes flúor, o con uno o dos sustituyentes flúor. Los sustituyentes flúor pueden estar ubicados en cualquier posición en el grupo cicloalquilo y también pueden estar ubicados en un sustituyente alquilo en el grupo cicloalquilo. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo sustituidos con flúor son 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 3,3-difluorociclobutilo, 1-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo y 3,3,4,4,5,5-hexafluorociclohexilo. Los grupos cicloalquilo también pueden estar sustituidos simultáneamente con flúor y alquilo. Algunos ejemplos de grupos alquilo sustituido con cicloalquilo (C_3-C_7), que pueden representar R^{11} o R^{30} son, por ejemplo,

ciclopropilmetil-, ciclobutilmetil-, ciclopentilmetil-, ciclohexilmetil-, cicloheptilmetil-, 1-ciclopropiletil-, 2-ciclopropiletil-, 1-ciclobutiletil-, 2-ciclobutiletil-, 1-ciclopentiletil-, 2-ciclopentiletil-, 1-ciclohexiletil-, 2-ciclohexiletil-, 1-cicloheptiletil-, 2-cicloheptiletil-. Las explicaciones con respecto a grupos cicloalquilo se aplican de forma correspondiente a grupos cicloalquilo divalentes (grupos cicloalcanodiílo), que pueden estar presentes en caso de que los dos grupos R^{30} y R^{40} juntos sean $(CH_2)_x$ o los dos grupos R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$. Además, puede hacerse referencia a la parte cicloalquilo de un grupo cicloalquilo sustituido como un grupo cicloalcanodiílo. Por lo tanto, por ejemplo, los enlaces a través de los cuales un grupo cicloalcanodiílo está conectado con los grupos adyacentes pueden estar situados en cualquier posición y pueden partir del mismo átomo de carbono del anillo, como en el caso del grupo cicloalcanodiílo que está presente si R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$ o los dos grupos R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$, o de átomos de carbono diferentes del anillo.

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

realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, sustituyentes iguales o diferentes, y en otra realización está sin sustituir.

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

nitrógeno adecuados del anillo en grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, en particular grupos heterocíclicos aromáticos tales como los grupos heterocíclicos que pueden representar R^{32}, R^{33} y Ar, por ejemplo, el átomo de nitrógeno del anillo en un grupo piridinilo, también pueden portar un sustituyente óxido $-O^-$ y estar presentes en forma de un N-óxido.

Los heteroátomos del anillo especificados en las definiciones de grupos heterocíclicos en los compuestos de la fórmula I, incluyendo los heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R^{32}, R^{33} y Ar y los heterociclos que representan Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4, pueden estar presentes, generalmente, en cualquier combinación, y situarse en cualquier posición adecuada del anillo, con la condición de que el grupo resultante y el compuesto de la fórmula I sean lo suficientemente estables y adecuados como un compuesto farmacéutico activo, como se ha mencionado anteriormente. En una realización de la invención, dos átomos de oxígeno en cualquier anillo heterocíclico en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización, dos heteroátomos en el anillo en cualquier anillo heterocíclico no aromático en los compuestos de la fórmula I no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En otra realización, dos heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en átomos de N que portan un átomo de hidrógeno o un sustituyente y están unidos a los átomos adyacentes del anillo mediante enlaces sencillos, átomos de O y átomos de S en un heterociclo no aromático no pueden estar presentes en posiciones adyacentes del anillo. En un heterociclo aromático, la elección de los heteroátomos en el anillo y sus posiciones está limitada por la precondición de que el anillo sea aromático, es decir, comprenda un sistema cíclico de seis electrones pi deslocalizados. Por lo tanto, por ejemplo, en un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, sólo pueden estar presentes átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, y en un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros, sólo puede estar presente un heteroátomo en el anillo elegido entre la serie que consiste en átomos de O, átomos de S y átomos de N que porta un átomo de hidrógeno o un sustituyente. Un heterociclo insaturado que pueden representar Het^1 puede ser aromático, por ejemplo en el caso de un grupo pirrolilo, imidazolilo o triazolilo que está unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo y p puede representar Het^1, o no aromático y comprende uno o dos dobles enlaces dentro del anillo que pueden estar presentes en cualquier posición. En una realización, un heterociclo de 4

miembros que representa Het^1 no puede estar insaturado. Un grupo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo, respectivamente, como se indica en la definición del grupo respectivo. El grupo Het^1 puede ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, 7 miembros u 8 miembros. Los grupos Het^2 y Het^3 pueden ser de 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

Algunos ejemplos de heterociclos aromáticos, a partir de uno o más de los cuales se eligen los heterociclos monocíclicos, aromáticos, de 5 miembros y de 6 miembros que pueden representar R^{32}, R^{33} y Ar y, siempre que pueda aplicarse, el grupo Het^1 en una realización de la invención, son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol ([1,3]oxazol), isoxazol ([1,2]oxazol), tiazol ([1,3]tiazol), isotiazol ([1,2]tiazol), [1,2,3]triazol, [1,2,4]triazol, [1,3,4]oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina y pirazina, pudiendo estar todos ellos unidos a través de cualquier átomo de carbono del anillo o a través de cualquier átomo de nitrógeno adecuado del anillo, y pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o más adelante. Algunos ejemplos de restos específicos de heterociclos aromáticos, a partir de cualquiera de uno o más de los cuales se elige el resto heterocíclico monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros que puede representar R^{32}, R^{33} o Ar y, siempre que pueda aplicarse, el grupo Het^1, en una realización de la invención, son pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-il (2-tienilo), tiofen-3-il (3-tienilo), imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-5-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,4]triazol-4-ilo, [1,3,4]oxadiazol-2-ilo, piridin-2-ilo (2-piridilo), piridin-3-ilo (3-piridilo), piridin-4-ilo (4-piridilo), piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirazin-2-ilo, estando todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.

Algunos ejemplos de heterociclos saturados y heterociclos insaturados no aromáticos, a partir de cualquiera de uno o más de los cuales se eligen los grupos Het^1, Het^2, Het^3 y Het^4, independientemente entre sí, en una realización de la invención, siempre que pueda aplicarse con respecto al tamaño del anillo y al grado

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

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

Un sustituyente oxo, es decir, un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace, cuando está unido a un átomo de carbono, reemplaza a dos

átomos de hidrógeno sobre el átomo de carbono del sistema parental al que está unido. Por lo tanto, si un grupo CH_2 está sustituido por oxo, se convierte en un grupo carbonilo (C(O), C=O). Un sustituyente oxo no puede estar presente en un átomo de carbono en un anillo aromático. Además de en átomos de carbono, los sustituyentes oxo también pueden estar presentes en un átomo de azufre del anillo en el grupo Het^1, en particular si el grupo Het^1 está saturado, y en el grupo Het^3, para dar el miembro S(O) del anillo (S=O, es decir, un grupo sulfóxido), si está presente un sustituyente oxo en el átomo de azufre, o el miembro $S(O)_2$ del anillo ($S(=O)_2$, es decir, un grupo sulfona), si están presentes dos sustituyentes oxo en el átomo de azufre. Como ejemplos de heterociclos que pueden representar Het^1 y Het^3 y que portan un sustituyente oxo en un átomo de azufre del anillo, pueden mencionarse 1,1-dioxo-tetrahidrotiofeno, 1-oxo-tiomorfolina y 1,1-dioxo-tiomorfolina, estando todos ellos opcionalmente sustituidos con sustituyentes adicionales tales como sustituyentes alquilo (C_1-C_4) como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.

La presente invención comprende todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans. La invención comprende igualmente mezclas de dos o más formas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, incluyendo isómeros cis/trans, en todas las relaciones. Los centros asimétricos contenidos en los compuestos de la fórmula I, por ejemplo en grupos alquilo no sustituidos o sustituidos, pueden tener todos, independientemente entre sí, la configuración S o la configuración R. La invención se refiere a enantiómeros, tanto antípodas levorrotatorias como dextrorrotatorias, en forma enantioméricamente pura y en forma esencialmente enantioméricamente pura, por ejemplo, con una relación molar de los dos enantiómeros de 99:1 o mayor, y en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las relaciones. La invención se refiere además a diastereoisómeros en la forma de diastereoisómeros puros y esencialmente puros y en la forma de mezclas de dos o más diastereoisómeros en todas las relaciones. La invención también comprende todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula I en forma pura y en forma esencialmente pura, por ejemplo, con una relación molar de los isómeros cis/trans de 99:1 o mayor, y en forma de mezclas del isómero cis y el isómero trans en todas las relaciones. La isomería cis/trans puede producirse en

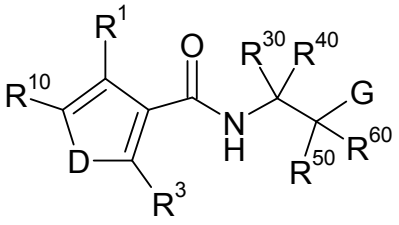
anillos sustituidos. La preparación de los estereoisómeros individuales puede realizarse, si se desea, mediante la resolución de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de compuestos de inicio estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante reacciones estereoselectivas. Opcionalmente, puede realizarse una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede realizarse en la etapa del compuesto de la fórmula I o en la etapa de un intermedio en el curso de la síntesis. La invención comprende también todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I.

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

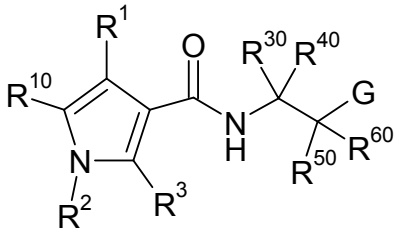
fórmula I, que debido a la baja tolerancia fisiológica no son adecuadas directamente para usar como productos farmacéuticos, pero que son adecuadas como productos intermedios para reacciones químicas o para preparar sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo por intercambio aniónico o intercambio catiónico. La presente invención también comprende todos los solvatos de los compuestos de la fórmula I y sus sales, incluyendo solvatos fisiológicamente aceptables, tales como hidratos, es decir, aductos con agua, y aductos con alcoholes como alcanoles (C_1-C_4), como también metabolitos activos de compuestos de la fórmula I y profármacos de los compuestos de la fórmula I, es decir, compuestos que *in vitro* pueden no necesariamente exhibir actividad farmacológica pero que *in vivo* se transforman en compuestos farmacológicamente activos de la fórmula I, por ejemplo, compuestos que se transforman por hidrólisis metabólica en un compuesto de la fórmula I, como los compuestos en los que un grupo ácido carboxílico está presente en forma esterificada o en la forma de una amida.

En una realización de la invención, el grupo A es C(R^1), en otra realización, A es N. En una realización de la invención, el grupo D se elige entre la serie que consiste en N(R^2) y O, en otra realización entre la serie que consiste en N(R^2) y S, en otra realización entre la serie que consiste en O y S, en otra realización D es N(R^2), en otra realización D es O, en otra realización D es S. En una realización de la invención, el grupo E es C(R^3), en otra realización, E es N. En una realización de la invención, uno o más de los grupos A, D y E tienen uno cualquiera o algunos de sus significados y cualquier grupo A, D y E restante tiene todos sus significados. Por ejemplo, en una realización, A se elige entre la serie que consiste en C(R^1) y N, D es N(R^2) y E se elige entre la serie que consiste en C(R^3) y N, en otra realización, A se elige entre la serie que consiste en C(R^1) y N, D es N(R^2) y E es N, en otra realización, A es C(R^1), D es N(R^2) y E se elige entre la serie que consiste en C(R^3) y N, en otra realización, A es C(R^1), D es N(R^2) y E es N, en otra realización, A es C(R^1), D se elige entre la serie que consiste en N(R^2) y O y D es N, en otra realización, A es N, D se elige entre la serie que consiste en N(R^2), O y S y E es C(R^3), en otra realización, A es N, D es N(R^2) y E se elige entre la serie que consiste en C(R^3) y N. En una realización de la invención, uno de los grupos A y D es N y el otro de los grupos A y D es C(R^1) o C(R^3), respectivamente, en otra realización uno o los dos grupos A y D son N y cualquier grupo restante A o D es C(R^1) o C(R^3), respectivamente, en otra realización los dos grupos A y D son N, y en otra realización ninguno de los grupos A y D es N.

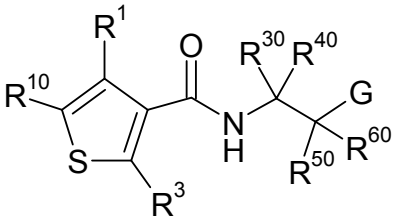
En términos de fórmulas resultantes de la fórmula I por incorporación de los significados de A, D o E, en una realización de la invención un compuesto de la fórmula I es un compuesto de una cualquiera o más de las fórmulas I-1 a I-35, por ejemplo un compuesto de la fórmula I-1, o un compuesto de la fórmula I-2, o un compuesto de la fórmula I-6, o un compuesto de la fórmula I-9, o un compuesto de la fórmula I-10, o un compuesto de la fórmula I-14, o un compuesto de la fórmula I-17, o un compuesto de la fórmula I-19, o un compuesto de la fórmula I-6 o de fórmula I-14, o un compuesto de la fórmula I-11 o de fórmula I-12, o un compuesto de la fórmula I-6 o de fórmula I-10 o de fórmula I-14, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde en los compuestos de fórmulas I-1 a I-35 los grupos A, D, E, G, R^1, R^2, R^3, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} se definen como en los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación.



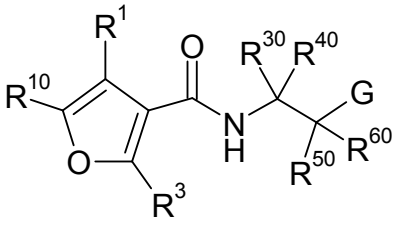
I-1



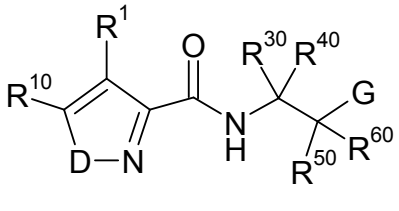
I-2



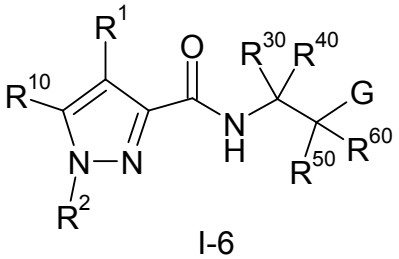
I-3



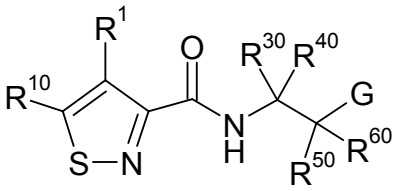
I-4



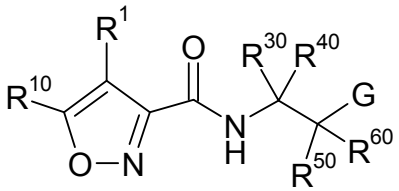
I-5



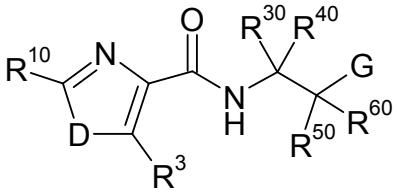
I-6



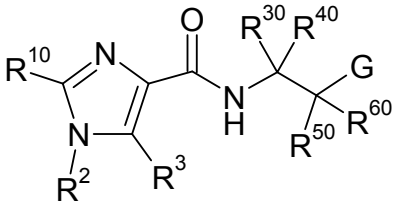
I-7



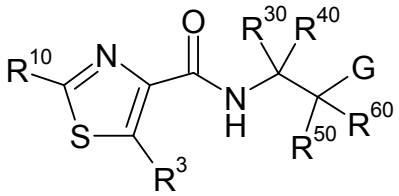
I-8



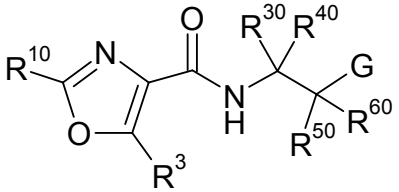
I-9



I-10

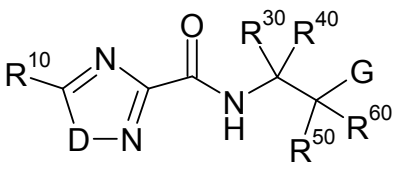


I-11

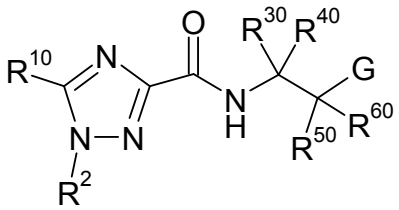


I-12

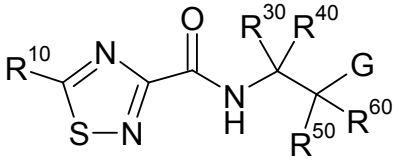
5



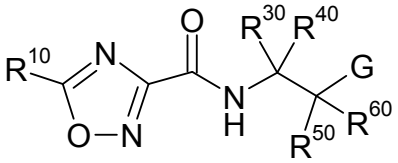
I-13



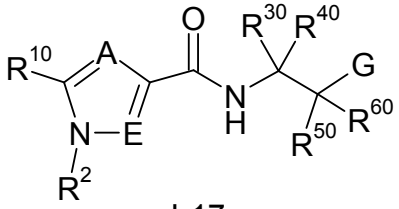
I-14



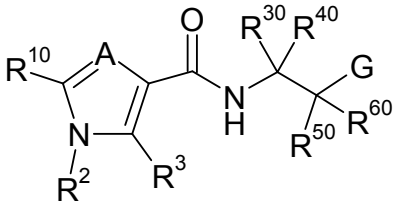
I-15



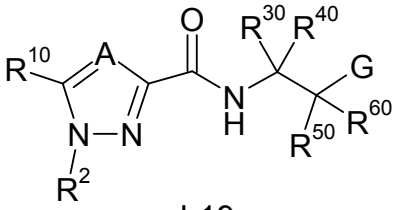
I-16



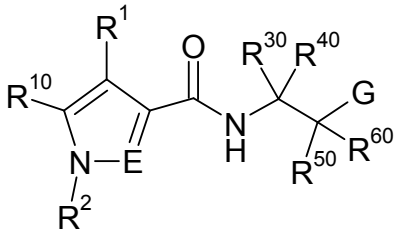
I-17



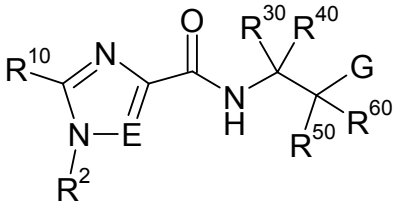
I-18



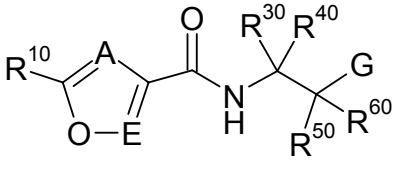
I-19



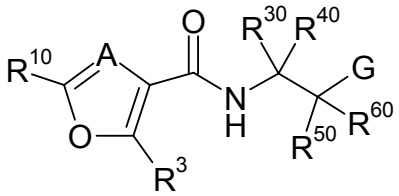
I-20



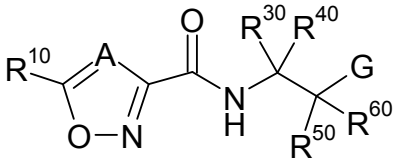
I-21



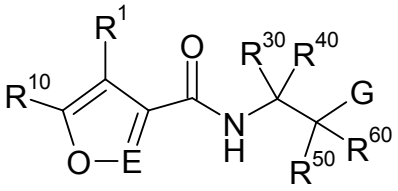
I-22



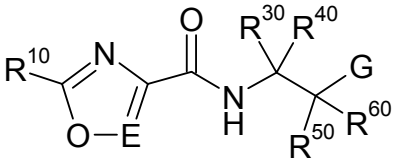
I-23



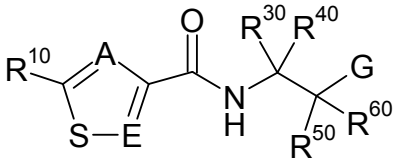
I-24



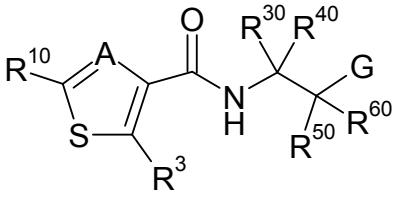
I-25



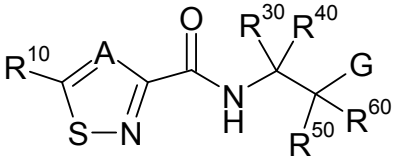
I-26



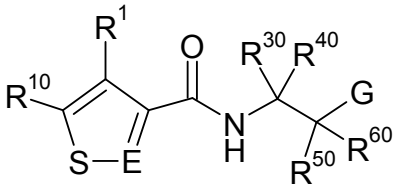
I-27



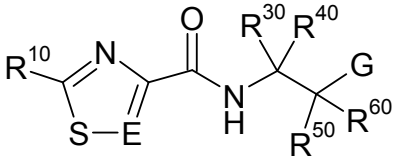
I-28



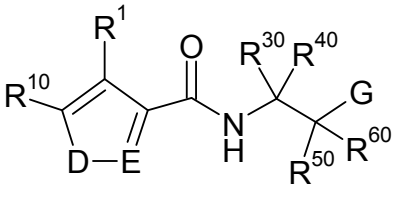
I-29



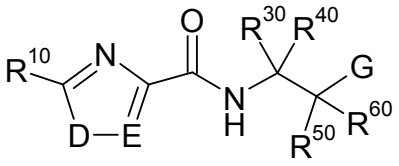
I-30



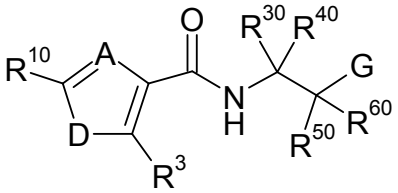
I-31



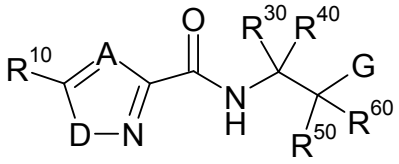
I-32



I-33



I-34



I-35

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

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

En una realización de la invención, el grupo R^2 se elige entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_7) y cicloalquil (C_3-C_7)-C_sH_{2s}-, en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquil (C_3-C_7)-C_sH_{2s}- y Ar-C_sH_{2s}-, en otra realización R^2 es alquilo (C_1-C_7), en otra realización R^2 es cicloalquil (C_3-C_7)-C_sH_{2s}-, y en otra realización R^2 es Ar-C_sH_{2s}-. En una realización, s es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1 y 2, en otra realización entre la serie que consiste en 0 y 1, en otra realización entre la serie que consiste en 1 y 2, en otra realización s es

0, y en otra realización s es 1. En una realización de la invención, R^2 es Ar-C_sH_{2s}- y s es 0, es decir, R^2 es el grupo Ar y, por lo tanto, el grupo D es el grupo N(Ar). En una realización, el grupo alcanodiílo divalente C_sH_{2s} es un grupo lineal. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_7) que representa R^2 es un grupo alquilo (C_3-C_7), en otra realización un grupo alquilo (C_3-C_6). En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente en R^2 es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_5-C_6), en otra realización un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que está presente en R^2 se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está unido a través de un átomo de carbono del anillo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo, tiofenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y tiofenilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo, piridinilo y pirimidinilo, en otra realización entre la serie que consiste en fenilo y piridinilo, y en otra realización un grupo Ar que está presente en R^2 es fenilo, estando todos los grupos opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Ar que está presente en R^2 está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con un sustituyente, en otra realización está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, y en otra realización está sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que está presente en R^2, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, en otra realización entre la serie que consiste en flúor y cloro,

en otra realización entre la serie que consiste en flúor, cloro y metilo. En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en R^2 es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización es metilo.

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

En una realización de la invención, el grupo R^3 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) y NC-

, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_6) y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y halógeno, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, flúor y cloro, en otra realización R^3 es hidrógeno, y en otra realización R^3 es alquilo (C_1-C_6). En una realización de la invención, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en R^3 es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización es metilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{10} se elige entre la serie que consiste en R^{11}-O- y R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en R^{12}-N(R^{13})-C(O)-O- y Het^2-C(O)-O-, y en otra realización R^{10} es R^{11}-O-. En una realización, el grupo Het^2 que puede estar presente en el grupo R^{10}, es un heterociclo monocíclico, saturado de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización de 5 miembros o de 6 miembros, en otra realización de 5 miembros, que, aparte del átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^2, opcionalmente comprende un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, el grupo Het^2 que puede estar presente en el grupo R^{10}, no comprende ningún heteroátomo adicional en el anillo aparte del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het^2. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^2 que pueden estar presentes en R^{10}, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno, y en otra realización dicho grupo Het^2 está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^2 que pueden estar presentes en el grupo R^{10}, se eligen entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y HO- y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son sustituyentes HO-.

En una realización de la invención, el grupo R^{11} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{14}, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{14}, en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno, R^{14} y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), Ar y Het^3, en otra realización entre la serie que

consiste en cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización R^{11} es hidrógeno, en otra realización R^{11} es R^{14}, y en otra realización R^{11} es Ar. En una realización, un grupo Ar que representa R^{11} es fenilo que está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Ar que representa R^{11} está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está opcionalmente sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que representa R^{11}, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que representa R^{11} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6). En una realización, un grupo Het^3 que representa R^{11} es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, en otra realización comprende un heteroátomo en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización un heteroátomo en el anillo elegido entre la serie que consiste en oxígeno y azufre, y en otra realización comprende un átomo de oxígeno como heteroátomo del anillo, donde el heterociclo está unido a través de un átomo de carbono del anillo y está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro, en otra realización con uno o dos, sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4).

En una realización de la invención, los grupos R^{12} y R^{13} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y R^{15}, en otra realización entre la serie que consiste en R^{15} y Ar, y en otra realización son grupos R^{15} iguales o diferentes. En una realización, uno de los grupos R^{12} y R^{13} se elige entre la serie que consiste en R^{15} y Ar, y el otro es un grupo R^{15}. En una realización, un grupo Ar que representa R^{12} o R^{13} es fenilo que está opcionalmente sustituido con uno o dos, en otra realización con uno, sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra

realización es fenilo sin sustituir.

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C_1-C_{10}) que representa el grupo R^{14} es un grupo alquilo (C_1-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_7), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo, en otra realización un grupo alquilo (C_4-C_8), en otra realización un grupo alquilo (C_4-C_7), en otra realización un grupo alquilo (C_5-C_7), en otra realización un grupo alquilo C_6, donde todos estos grupos alquilo son lineales o ramificados tal como se aplica a grupos alquilo en los compuestos de la fórmula I en general, y están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R^{14} está sin sustituir, y en otra realización está sustituido con uno, dos, tres o cuatro, en otra realización con uno, dos o tres, en otra realización con uno o dos, en otra realización con un sustituyente como se ha indicado.

En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización es un grupo ciclopropilo. En una realización, un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es fenilo o un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en otra realización comprende un átomo de nitrógeno como heteroátomo del anillo y en el caso de un heterociclo de 5 miembros un heteroátomo adicional en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en otra realización un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se elige entre fenilo, pirazolilo, isoxazolilo y tiazolilo, donde todos estos grupos Ar están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, el número de sustituyentes opcionales en un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos

o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Ar que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14}, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son grupos alquilo (C_1-C_4).

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

En una realización, un grupo Het^1 que está presente en el sustituyente Het^1-

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

En una realización, un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, y en otra realización comprende un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y está unido a través de un átomo de carbono del anillo y está opcionalmente sustituido como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en

cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, los heteroátomos en el anillo en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno y oxígeno, en otra realización entre la serie que consiste en oxígeno y azufre, en otra realización son átomos de nitrógeno, y en otra realización son átomos de oxígeno. En una realización, el número de sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno, dos o tres, en otra realización uno o dos, en otra realización uno. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en alquilo (C_1-C_4) y oxo, en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4), y en otra realización son sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo Het^3 que está presente como un sustituyente en un grupo alquilo que representa R^{14} no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno.

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1, Het^3, H_2N-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Het^1, Het^3, H_2N-C(O)-, alquil (C_1-C_4)-NH-C(O)-, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Het^1, Het^3, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Het^1 y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1 y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, Het^1, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar, di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7) y Ar, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), di(alquil (C_1-C_4))N-C(O)- y Het^1-C(O)-, en otra realización entre la serie que consiste

en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7), Het^1 y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, oxo, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, oxo y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre la serie que consiste en HO-, oxo y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO- y oxo, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, R^{16}-O-, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO-, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3, en otra realización entre la serie que consiste en HO- y cicloalquilo (C_3-C_7), en otra realización entre la serie que consiste en HO- y Het^3, en otra realización son sustituyentes HO-, y en otra realización son sustituyentes oxo. En una realización, el número de sustituyentes oxo que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{14} no es mayor que dos, y en otra realización no es mayor que uno. En una realización, los átomos de halógeno que están presentes como sustituyentes en un grupo alquilo que representa R^{14} se eligen entre la serie que consiste en flúor y cloro átomos, y en otra realización son átomos de flúor y, además de estar sustituidos con otro sustituyente, en esta última realización un grupo alquilo que representa R^{14} está, por lo tanto, opcionalmente sustituido con sustituyentes flúor como se aplica a grupos alquilo en los compuestos de la fórmula I en general.

Algunos ejemplos de grupos que pueden representar R^{14}, y a partir de uno o más de los cuales se elige R^{14} en una realización de la invención, son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, bencilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-2-metil-butilo, 2-hidroxi-3-metil-butilo, 2-hidroxi-2,3-dimetil-butilo, 2-hidroxi-3,3-dimetil-butilo, 2-etil-2-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butilo, 2-etil-2-hidroxi-3-metil-butilo, 2-etil-2-hidroxi-3,3-dimetil-butilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-etilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-propilo, 2-ciclopropil-2-hidroxi-butilo, 2-oxo-propilo, 2-oxo-butilo, 3-metil-2-oxo-butilo, 3,3-dimetil-2-oxo-butilo, 2-ciclopropil-2-oxo-etilo.

En caso de que el grupo alquilo opcionalmente sustituido que representa R^{14}, incluyendo los ejemplos de grupos indicados anteriormente que pueden representar R^{14}, contenga un átomo de carbono quiral, el compuesto de la fórmula I puede estar presente con respecto a este átomo de carbono en cualquiera de sus formas estereoisoméricas, es decir, en la configuración R o en la configuración S, o en forma de una mezcla de las formas estereoisoméricas en cualquier relación, por ejemplo en forma de una mezcla de las dos formas estereoisoméricas en una

relación molar de 1:1, como se aplica a todos los átomos de carbono quirales en los compuestos de la fórmula I. En una realización de la invención, el compuesto de la fórmula I tiene en un átomo de carbono quiral en R^{14} una configuración estereoquímica pura, la configuración R o la configuración S, o una configuración estereoquímica esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de las dos configuraciones de 99:1 o mayor.

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C_1-C_6) que representa el grupo R^{15} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo, donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{15} es uno o dos, en otra realización uno. En una realización, el grupo alquilo que representa R^{15} está sin sustituir. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{15} se eligen entre la serie que consiste en HO- y alquil (C_1-C_4)-O-.

En una realización de la invención, el grupo alquilo (C_1-C_6) que representa el grupo R^{16} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_2-C_3), en otra realización un grupo etilo, en otra realización un grupo metilo, donde todos estos grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización de la invención, el número de sustituyentes opcionales en un grupo alquilo que representa R^{16} es uno o dos, en otra realización uno. En una realización, un grupo alquilo que representa R^{14} está sin sustituir, en otra realización está sustituido con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes, en otra realización está sustituido con un sustituyente. En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo alquilo que representa R^{15} se eligen entre la serie que consiste en HO- y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización son sustituyentes HO-, en otra realización son sustituyentes alquil (C_1-C_4)-O-, y en otra realización son sustituyentes alquil (C_1-C_2)-O-.

En una realización de la invención, el grupo R^{30} se elige entre la serie que consiste en R^{31}, cicloalquilo (C_3-C_7) y Het^3-C_uH_{2u}-, en otra realización entre la serie

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

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

presentes en un grupo Het^3 que está presente en R^{30} se eligen entre la serie que consiste en flúor y alquilo (C_1-C_4), en otra realización son sustituyentes alquilo (C_1-C_4).

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

En una realización de la invención, el grupo R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo, en otra realización un heteroátomo en el anillo, que se eligen entre la serie que

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

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32}, en particular en un grupo fenilo, se eligen entre la serie la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-S(O)$_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)$_2$-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C_1-C_4)-S(O)$_2$-NH- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, H_2N-S(O)$_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-S(O)$_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)$_2$-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, alquil (C_1-C_6)-NH-,

di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O- y NC-,

en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)$_2$-, H_2N-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)$_2$-, H_2N-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)$_2$-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, di(alquil (C_1-C_4))N-S(O)$_2$-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33}, alquil (C_1-C_6)-O- y R^{33}-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), R^{33} y alquil (C_1-C_6)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6) y R^{33}, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_6). En una realización, en caso de que los sustituyentes de la serie que consiste en cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, Het^1 y Ar-C(O)-NH- estén presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32}, no están presentes más de dos de dichos sustituyentes, en otra realización no más de uno de dichos sustituyentes, sin ningún otro sustituyente o junto con cualquier otro sustituyente.

En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es un grupo

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

En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, en otra realización un heterociclo de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales en el anillo, en otra realización un heteroátomo adicional en el anillo, que se eligen entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que están opcionalmente sustituidos como se ha indicado con respecto a los compuestos de la fórmula I en general o en cualquier realización especificada anteriormente o a continuación. En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} no comprende ningún heteroátomo adicional en el anillo aparte del átomo de nitrógeno del anillo a través del cual está unido Het^1. En una realización, un grupo Het^1 que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo o un heterociclo aromático que representa R^{32} está saturado, en otra realización está insaturado. En una realización, el número de sustituyentes que están

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

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

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-4-ilo, 2,6-dicloro-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo.

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

En una realización, los sustituyentes que están opcionalmente presentes en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33}, se eligen entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-

C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, H_2N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O- y NC-, se eligen entre la serie la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_m$- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)-O- y NC-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alquil (C_1-C_4)-O-, en otra realización entre la serie que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_4). En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_6) que está presente en un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{33} es un grupo alquilo (C_1-C_4), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_3), en otra realización un grupo alquilo (C_1-C_2), en otra realización un grupo metilo. En una realización, un grupo cicloalquilo (C_3-C_7) que está presente como un sustituyente en un grupo fenilo y un heterociclo aromático que representa R^{32} es un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_5), en otra realización un grupo cicloalquilo (C_3-C_4), en otra realización es un grupo ciclopropilo.

En una realización de la invención, el grupo R^{40} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización R^{40} es hidrógeno. En caso de que R^{30} y R^{40} sean diferentes y el átomo de carbono que porta R^{30} y R^{40} sea por lo tanto quiral, en una realización de la invención el compuesto de la fórmula I tiene en este átomo de carbono una configuración estereoquímica pura, la configuración R o la configuración S, o una configuración estereoquímica esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de las dos configuraciones de 99:1 o mayor. En el caso en el que R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}- y u es 0, es decir, R^{30} es fenilo o un heterociclo aromático como se ha definido, R^{40} es hidrógeno y R^{50} es hidrógeno, en una realización de la invención el compuesto de la fórmula I tiene en el átomo de carbono que porta R^{30} y R^{40} la configuración S pura, o la configuración S esencialmente pura, por ejemplo con una relación molar de configuración S con respecto a configuración R de 99:1 o mayor.

En caso de que R^{30} y R^{40} juntos sean un grupo divalente $(CH_2)_x$, los dos grupos R^{30} y R^{40} junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo de cicloalcano elegido entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, que porta los restos -C(O)-NH y -C(R^{50})(R^{60})-G representados en la fórmula I en el mismo átomo de carbono del anillo. En una realización de la invención, el número

de sustituyentes alquilo (C_1-C_4) que están opcionalmente presentes en el grupo $(CH_2)_x$, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno o dos, y en otra realización no están presentes sustituyentes alquilo en el grupo $(CH_2)_x$. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_4) que está presente como un sustituyente en el grupo $(CH_2)_x$ es un grupo metilo. En una realización, el número entero x se elige entre la serie que consiste en 2, 4 y 5, en otra realización entre 4 y 5, en otra realización x es 2, y en otra realización x es 4. En una realización de la invención, R^{30} y R^{40} juntos no pueden ser $(CH_2)_x$, y en esta realización R^{30} y R^{40}, por lo tanto, sólo tienen sus otros significados definidos.

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

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

En caso de que R^{50} y R^{60} juntos sean un grupo divalente $(CH_2)_y$, los dos grupos R^{50} y R^{60} junto con el átomo de carbono que los porta forman un anillo de cicloalcano elegido entre ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano, que porta los restos -C(R^{30})(R^{40})- y G representados en la fórmula I en el mismo átomo de carbono del anillo. En una realización de la invención, el número de sustituyentes alquilo (C_1-C_4) que están opcionalmente presentes en el grupo $(CH_2)_y$, es uno, dos, tres o cuatro, en otra realización uno o dos, y en otra realización no están presentes sustituyentes alquilo en el grupo $(CH_2)_y$. En una realización, un grupo alquilo (C_1-C_4) que está presente como un sustituyente en el grupo $(CH_2)_y$ es

un grupo metilo. En una realización, el número entero y se elige entre la serie que consiste en 2, 4 y 5, en otra realización entre 4 y 5, en otra realización y es 2, y en otra realización y es 4. En una realización de la invención, R^{50} y R^{60} juntos no pueden ser $(CH_2)_x$, y en esta realización R^{50} y R^{60}, por lo tanto, sólo tienen sus otros significados definidos. En una realización de la invención, R^{50} y R^{60} juntos no pueden ser $(CH_2)_y$ si simultáneamente R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$.

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

En una realización, el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6)–CH_2-$(CH_2)_b$-cicloalquilo (C_3-C_6) y -$(CH_2)_b$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo (C_1-C_4))$_2$ y b es 0, 1 ó 2 y el grupo R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6).

En otra realización, los grupos R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-.

En otra realización, el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), Het^4 y $–CH_2$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo (C_1-C_4))$_2$ y el grupo R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6).

En otra realización, los grupos R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros a 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-.

En una realización. el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) y $–CH_2$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-, NC-, N(alquilo (C_1-C_4))$_2$ y el grupo R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_6).

En otra realización, los grupos R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 5 miembros a 6 miembros, que no contiene heteroátomos adicionales en el anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-.

En una realización, el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, 2, 2-dimetil-butano-3-ilo, 2, 2-dimetil-propano-3-ilo, pentan-3-ilo, propano-2ilo, 2-metil-propano-2ilo, butano-1ilo, butano-2ilo, 2-metil-butano-3-ilo, 2-metil-butano-2-ilo, $-CH_2CHF_2$, $-CHCF_3$, CH_2CN, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_2OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2$-CH_2OH, $CH(C_2H_5)CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y $–CH_2$-Het^4 y el grupo R^{73} es hidrógeno.

En otra realización, los grupos R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman pirrolidina, que está opcionalmente sustituida con HO-.

En otra realización, el grupo R^{72} se elige entre la serie que consiste en

hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), donde el alquilo está sustituido una o más veces con HO- y el grupo R^{73} es hidrógeno.

En una realización de la invención, los grupos R^{72} y R^{73} se eligen, independientemente entre sí, entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo. En una realización, uno de los grupos R^{72} y R^{73} es hidrógeno y el otro se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_2), en otra realización entre la serie que consiste en hidrógeno y metilo, y en otra realización los dos grupos R^{72} y R^{73} son hidrógeno.

En una realización de la invención, el grupo Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

En otra realización, el grupo Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 5 miembros a 6 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

En otra realización, el grupo Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, insaturado, de 5 miembros a 6 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

En otra realización, el grupo Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, se selecciona entre 1, 2-oxadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, furanilo, piridinilo y piriminilo, que está opcionalmente sustituido con metilo.

En una realización de la invención, un grupo Ar en cualquier caso en los compuestos de la fórmula I, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático,

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

Un objeto de la invención son todos los compuestos de la fórmula I, en la que uno cualquiera o más elementos estructurales tales como los grupos, sustituyentes y números se definen como en cualquiera de las realizaciones o definiciones especificadas de los elementos o tienen uno o más de los significados específicos que se mencionan en la presente memoria como ejemplos de los

elementos, en los que todas las combinaciones de una o más realizaciones y/o definiciones especificadas y/o significados específicos de los elementos son objeto de la presente invención. Además, con respecto a todos esos compuestos de la fórmula I, todas sus formas estereoisoméricas y mezclas de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos, son objeto de la presente invención.

Como ejemplo de compuestos de la invención que, con respecto a cualquier elemento estructural, se definen como realizaciones especificadas de la invención o definiciones de dichos elementos, se pueden mencionar los compuestos de la fórmula I, en la que

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

D se elige entre la serie que consiste en $N(R^2)$, O y S;

E es N;

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);

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

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

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

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

D es $N(R^2)$;

E es N;

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);

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

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

relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

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

A es $C(R^1)$;

D es $N(R^2)$;

E es N;

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

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^2 es Ar-C_sH_{2s}-, donde s es 0;

el grupo Ar en el grupo R^2, sin tener en cuenta el significado de Ar en otras posiciones en los compuestos de la fórmula I, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

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

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

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

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

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

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

y todos los otros grupos y números se definen como en la definición general de los compuestos de la fórmula I o en cualquier realización especificada de la invención o

en las definiciones de los elementos estructurales, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o en una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables, y los solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

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

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

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

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

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

R^{40} es hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno;

R^{60} es hidrógeno;

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

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

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

D es N(R^2);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie

que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-;

R^{40} es hidrógeno;

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

R^{60} es hidrógeno;

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

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

Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^2 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Het^3, independientemente de cualquier otro grupo Het^3, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del

anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

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

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

A es C(R^1);

D es N(R^2);

E es N;

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^2 es Ar-C_sH_{2s}-, donde s es 0;

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

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

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

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

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

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, alquil (C_1-

C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1 y NC-;

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

R^{40} es hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno;

R^{60} es hidrógeno;

R^{71} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegidos entre la serie que consiste en alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-;

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

Ar se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-S(O)$_m$- y NC-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo;

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s} y C_uH_{2u}, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas

estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos fisiológicamente aceptables de cualquiera de ellos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,5-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-

butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,

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

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-

butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-

carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,

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

Ácido (S)-3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico,

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

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

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

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

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

carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico,

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

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

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

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

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

Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-

1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
Ácido (S)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-

pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

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

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

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

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

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

Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

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

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

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

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

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

Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

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

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,

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

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

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

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

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

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico,

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

Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico,

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

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

amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,

Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico,

Ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico,

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

Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico,

Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico,

Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético,

Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético,

Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico,

Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-fenil-propiónico,

Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico,

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

Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico,

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

Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico,

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

Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico,

Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético,

Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

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

amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,

Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico,

Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético,

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

Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico,

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico,

Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico,

Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico,

Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

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

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

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

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

Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico,

Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético,

Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,

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

Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-

butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-fenil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
{(S)-2-[(Piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoro-acético,
[(S)-2-(Ciclopropilmetil-carbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
{(S)-2-[(Furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(3-Dimetilamino-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico;
[(S)-2-(1-Etil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-Ciclohexilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-1-o-Tolil-2-((R)-1,2,2-trimetil-propilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-3-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-((S)-sec-Butilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-3-((S)-3-Hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

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

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

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

{(S)-2-[(Piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoro-acético,

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

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

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

[(S)-1-o-Tolil-2-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

{(S)-2-[(Pirimidin-5-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,

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

{(S)-2-[(Furan-3-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,

{(S)-2-[(Piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoro-acético,

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

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

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

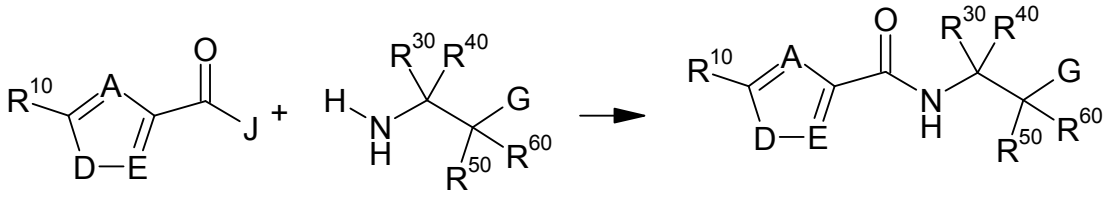
[(S)-1-o-Tolil-2-((S)-1,2,2-trimetil-propilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-

fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(1-Metoximetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-terc-Butilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(2,2-Dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(Cianometil-carbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
{(S)-2-[(1H-Tetrazol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-Isopropilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(2-Oxo-pirrolidin-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(5-Metil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
((S)-2-Ciclopropilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
{(S)-2-[(Isoxazol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-(2-Metoxi-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-((S)-1-Hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,
[(S)-2-((S)-2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,

((S)-2-{[(S)-1-(Tetrahidro-furan-2-il)metil]-carbamoil}-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico y
[(S)-2-((R)-1,2-Dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico,

o que es uno cualquiera de estos compuestos, o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, donde el compuesto de la fórmula I es un objeto de la invención en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, a menos que se especifique una forma estereoisomérica específica con respecto a cualquier átomo de carbono en el compuesto respectivo.

Otro objeto de la presente invención son los procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula I señalados a continuación y mediante los cuales se obtienen los compuestos. Por ejemplo, la preparación de los compuestos de la fórmula I se puede realizar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III con formación de un enlace amida. Se describen varios otros métodos sintéticos para la formación del enlace amida, por ejemplo, en C. A. G. N. Montalbetti et al., Tetrahedron 61 (2005), 10827-10852.



II III I

Los grupos A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} en los compuestos de las fórmulas II y III se definen como en los compuestos de la fórmula I y adicionalmente pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. El grupo J en los compuestos de la fórmula II puede ser HO- (hidroxi), es decir, el compuesto de la fórmula II puede, por lo tanto, ser un ácido carboxílico, u otro grupo que puede reemplazarse por el grupo NH en el compuesto de la fórmula III en una reacción de sustitución, por ejemplo un grupo ariloxi tal como un grupo fenoxi o alquiloxi opcionalmente sustituido, tal como un grupo alquil (C_1-C_4)-O-, por ejemplo un grupo alquil (C_1-C_3)-O- como metoxi o etoxi, o halógeno, por ejemplo cloro o bromo, y el

compuesto de la fórmula II puede, por lo tanto, ser un éster reactivo como un éster arílico o éster alquílico, por ejemplo un éster metílico o éster etílico, o un haluro de ácido, por ejemplo un cloruro del ácido o un bromuro de ácido, del ácido carboxílico respectivo. También pueden emplearse los compuestos de las fórmulas II y III, y obtenerse los compuestos de la fórmula I, en forma de una sal, por ejemplo una sal de adición de ácidos tal como un hidrohaluro, por ejemplo un hidrocloruro, del compuesto de la fórmula III y/o una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio, de un compuesto de la fórmula II en la que J es HO-. Asimismo, en todas las demás reacciones de la preparación de los compuestos de la fórmula I, incluyendo la preparación de los compuestos de partida, pueden también emplearse los compuestos y/o los productos obtenidos en la forma de una sal.

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

iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP).

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

En caso de que un compuesto de la fórmula II en la que J es HO- se haga

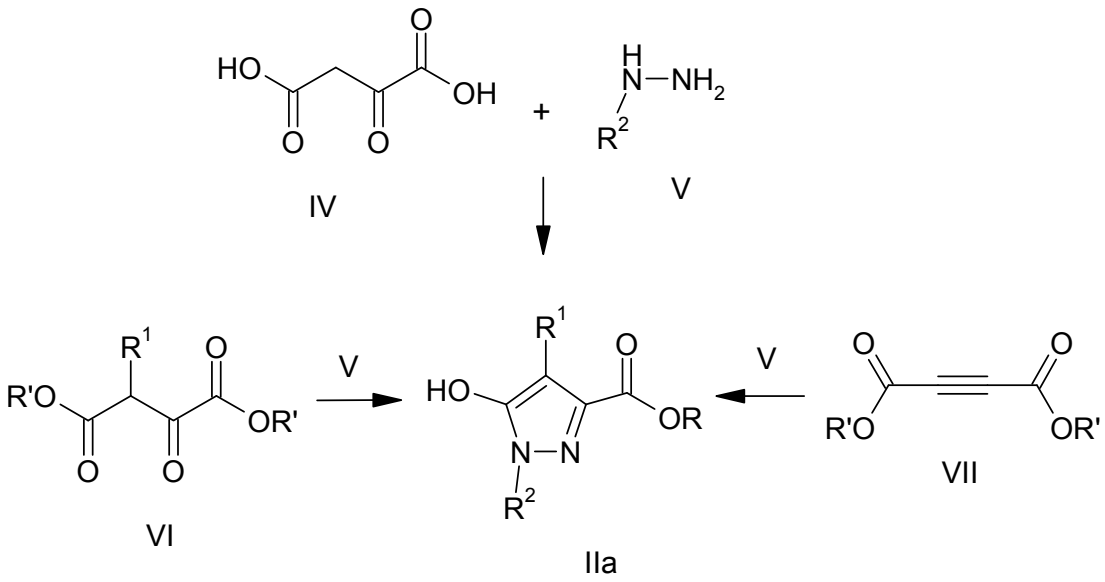
reaccionar con un compuesto de la fórmula III y el grupo ácido carboxílico se active mediante un reactivo de acoplamiento de amida tal como, por ejemplo, una carbodiimida o TOTU, la reacción en general se realizará en condiciones anhidras en un disolvente aprótico inerte, por ejemplo un éter como THF,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

Como se ha indicado anteriormente, durante la formación del enlace amida entre los compuestos de las fórmulas II y III, pueden estar presentes grupos funcionales en los compuestos de las fórmulas II y III en forma protegida o en la forma de un grupo precursor. Dependiendo de las características particulares del caso específico, puede ser necesario o aconsejable, a fin de evitar un curso indeseado de la reacción o reacciones colaterales, bloquear transitoriamente cualquier grupo funcional por grupos protectores y eliminarlos posteriormente, o dejar que los grupos funcionales estén presentes en la forma de un grupo protector que posteriormente se transforma en el grupo final deseado. Esto se aplica de forma correspondiente a todas las reacciones en el transcurso de la síntesis de los compuestos de la fórmula I incluyendo la síntesis de intermedios, compuestos de partida y componentes básicos. Las estrategias sintéticas respectivas se utilizan comúnmente en la técnica. Los detalles de grupos protectores y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en P.G.M. Wuts y T. W. Green, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª ed. (2007), John Wiley & Sons. Algunos ejemplos de grupos protectores que se pueden mencionar son grupos protectores bencilo que pueden estar presentes en la forma de éteres bencilo de grupos hidroxi y ésteres bencilo de grupos carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo bencilo por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de paladio, grupos protectores terc-butilo que pueden estar presentes en la forma de ésteres terc-butílicos de grupos ácido carboxílico de los cuales se puede eliminar el grupo terc-butilo por tratamiento con ácido trifluoroacético, grupos protectores acilo que se

pueden utilizar para proteger grupos hidroxi y grupos amino en la forma de ésteres y amidas y que pueden escindirse por hidrólisis ácida o básica, y grupos protectores alquiloxicarbonilo que pueden estar presentes en la forma de derivados terc-butoxicarbonilo de grupos amino que pueden escindirse por tratamiento con ácido trifluoroacético. Las reacciones indeseadas de grupos ácido carboxílico, por ejemplo el grupo ácido carboxílico presente en el compuesto de la fórmula III en el caso en el que G es un grupo ácido carboxílico en el compuesto deseado de la fórmula I, también pueden evitarse empleándolos en la reacción con los compuestos de la fórmula II en forma de otros ésteres, por ejemplo en forma de ésteres de alquilo tales como el éster metílico o etílico que pueden escindirse por hidrólisis, por ejemplo por medio de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio. Como ejemplos de un grupo precursor, pueden mencionarse el grupo ciano (NC-, N≡C-) que puede convertirse en un grupo ácido carboxílico, un grupo éster de ácido carboxílico y un grupo carboxamida en condiciones hidrolíticas o en un grupo aminometilo por reducción, y el grupo nitro que puede convertirse en un grupo amino por reducción, por ejemplo por hidrogenación catalítica o por reducción, por ejemplo, con ditionita sódica. Un ejemplo adicional de un grupo precursor es un grupo oxo, que puede estar presente inicialmente en el transcurso de la síntesis de compuestos de la fórmula I que contienen un grupo hidroxi, y que puede reducirse, por ejemplo, con un hidruro complejo tal como borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico, por ejemplo un compuesto de Grignard. Si cualquiera de los grupos protectores o grupos precursores está presente en los compuestos de las fórmulas II y III y el producto directo de la reacción todavía no es el compuesto final deseado, la retirada del grupo protector o la conversión en el compuesto deseado también pueden realizarse, en general, in situ.

Los compuestos de partida para la síntesis de los compuestos de la fórmula I pueden prepararse generalmente de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía o de forma análoga a dichos procedimientos, o están disponibles en el mercado. Como un ejemplo de la síntesis de compuestos de la fórmula II, los procedimientos sintéticos para la síntesis de compuestos de la fórmula II en la que A es $C(R^1)$, D es $N(R^2)$ y E es N, es decir, de ácidos pirazol-3-carboxílicos sustituidos con 5-oxígeno y derivados de ácidos, se resumen en lo siguiente. En uno de estos procedimientos, el ácido oxalacético de la fórmula IV se hace reaccionar con una hidrazina sustituida de la fórmula V en un disolvente tal como

agua en presencia de un ácido, tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido acético, para dar un ácido 5-hidroxi-pirazol-3-carboxílico de la fórmula IIa en la que R y R^1 son hidrógeno y que después puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula III.

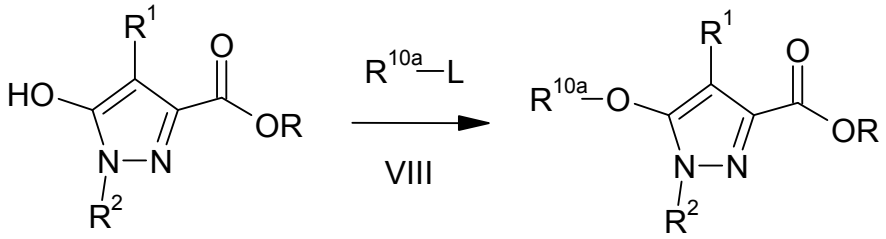


De una manera similar, puede hacerse reaccionar oxalacetato de dietilo, es decir, el compuesto de la fórmula VI en la que R^1 es hidrógeno y R' es etilo, con una hidrazina sustituida para dar un compuesto de la fórmula IIa en la que R^1 es hidrógeno y R es etilo, y pueden hacerse reaccionar acetatos de oxalilo sustituidos, por ejemplo compuestos de la fórmula VI en la que R^1 es un grupo alquilo tal como metilo o etilo y R' es etilo, con una hidrazina sustituida, por ejemplo calentando los componentes y/o tratándolos con una base tal como un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, para dar un compuesto de la fórmula IIa en la que R^1 es hidrógeno o tiene otro significado distinto de hidrógeno, respectivamente, y R es un grupo alquilo, como se describe, por ejemplo, en S. Sugiura et al., J. Med. Chem. 20 (1997), 80-85; P. E. Gagnon et al., Can. J. Chem. 30 (1952), 904-914; o en el documento JP 2000/169453. Los compuestos de la fórmula IIa, en la que R^1 es hidrógeno y R es un grupo alquilo tal como metilo, también pueden prepararse por reacción de un acetilendicarboxilato de la fórmula VII, por ejemplo acetilendicarboxilato de dimetilo, con un derivado de hidrazina en un disolvente tal como un alcohol tal como metanol en presencia de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina o EDIA (véase E. Buchner,

Chem. Ber. 22 (1889), 2929-2932). Los grupos R^1 y R^2 en los compuestos de las fórmulas IIa, V y VI se definen como en los compuestos de la fórmula I y pueden estar presentes grupos funcionales en forma protegida o en forma de un grupo precursor que después se convierte en el grupo final. Dependiendo del caso individual, en estos procedimientos R^1 es en particular hidrógeno o un grupo tal como alquilo (C_1-C_6), por ejemplo metilo o etilo, y R^2 es en particular un grupo aromático tal como un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático. El grupo R' en los compuestos de las fórmulas VI y VII es alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo o etilo. Como se ha indicado, el grupo R en los compuestos de la fórmula IIa puede ser hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), por ejemplo metilo o etilo. Los compuestos de la fórmula IIa, así como otros compuestos adecuados que están presentes en la síntesis de los compuestos de la fórmula I y los propios compuestos de la fórmula I, también pueden estar presentes en otras formas tautoméricas, en particular la forma en la que el grupo hidroxi en la posición 5 está presente en forma de un grupo oxo y el átomo de nitrógeno del anillo en la posición 2 porta un átomo de hidrógeno.

Si se desea para el uso pretendido del compuesto de la fórmula IIa en la síntesis del compuesto de la fórmula I, un compuesto de la fórmula IIa en la que R es hidrógeno, es decir, un ácido carboxílico, puede convertirse fácilmente en un compuesto de la fórmula IIa en la que es R es alquilo (C_1-C_4), o en otro éster de ácido carboxílico, así como un compuesto de la fórmula IIa que es alquilo (C_1-C_4) puede convertirse en un compuesto de la fórmula IIa en la que R es hidrógeno. Estas conversiones pueden realizarse en condiciones convencionales que son bien conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, una esterificación de un ácido carboxílico para dar un éster tal como un éster metílico o etílico puede realizarse por tratamiento del ácido carboxílico en el alcohol respectivo como disolvente con un ácido tal como cloruro de hidrógeno o con cloruro de tionilo, y una saponificación de un éster de ácido carboxílico tal como un éster metílico o etílico para dar el ácido carboxílico puede realizarse por tratamiento del éster en un disolvente tal como un alcohol tal como metanol o etanol, un éter tal como THF o dioxano, o una cetona tal como metil isobutil cetona, o una mezcla de los mismos en presencia de agua con una base tal como un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o hidróxido de litio. Esto se aplica también para grupos ácido carboxílico y grupos éster de ácido carboxílico en otros compuestos que están presentes en la síntesis de los compuestos de la fórmula I.

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



IIa IIb

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

En el caso en el que el grupo R^{10a} es R^{12}-N(R^{13})-C(O)- o Het^2-C(O)-, el grupo L en los compuestos respectivos de la fórmula VIII ventajosamente es cloro y el compuesto de la fórmula VIII, por lo tanto, es un cloruro de carbamilo acíclico o cíclico. La reacción de dicho un compuesto de la fórmula VIII con un compuesto de la fórmula IIa se realiza generalmente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o un hidrocarburo clorado tal como tolueno, diclorometano o dicloroetano, un éter tal como THF o dioxano, en presencia de una base tal como

una amina tal como trietilamina o EDIA, o una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino básica, por ejemplo un carbonato tal como carbonato sódico o carbonato de cesio, a temperaturas de aproximadamente 0ºC a aproximadamente 80ºC, en particular de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 60ºC.

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

el disolvente y la base, así como la elección del grupo L en el compuesto de la fórmula VIII, donde el compuesto puede ser, en caso de que R^{10a} sea metilo, un haluro tal como yodometano o bromometano, un sulfonato tal como tosilato de metilo, o un sulfato tal como sulfato de dimetilo, por ejemplo, también es posible controlar la regioselectividad de la reacción con el compuesto de la fórmula IIa cuya reacción puede producirse, además de en el átomo de oxígeno del grupo hidroxi de la posición 5, en el átomo de nitrógeno del anillo de la posición 2, como se sabe por un experto en la materia. Si un compuesto de la fórmula IIa en la que R es hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VIII en la que R^{10a} es R^{11}, aparte de en el grupo hidroxi de la posición 5, también puede producirse una reacción con el compuesto de la fórmula VIII en el grupo ácido carboxílico, y este último puede convertirse en un éster. Para la etapa de reacción posterior, dicho grupo éster puede convertirse en el ácido carboxílico, como se ha indicado anteriormente.

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

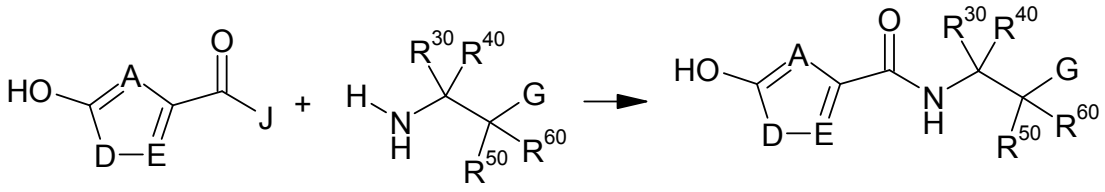
Los compuestos de la fórmula II para uso en la síntesis de compuestos de la fórmula I en la que los grupos A, D y E tienen otros significados distintos en los compuestos de las fórmulas IIa y IIb que se han analizado de forma ejemplar anteriormente, pueden prepararse igualmente de acuerdo con procedimientos, o de forma análoga a procedimientos, que se describen en la bibliografía y generalmente son conocidos por un experto en la materia, siendo la estrategia sintética en un caso específico dependiente del tipo del heterociclo. Por ejemplo, un procedimiento para la síntesis de compuestos de la fórmula II en la que A es N, D es $N(R^2)$ y E es

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

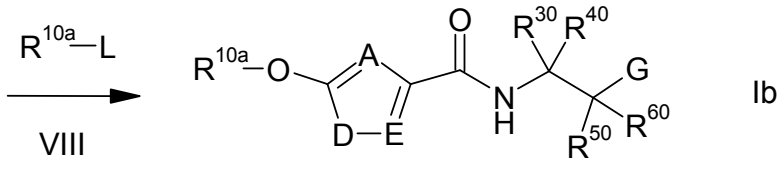
Los β-aminoácidos y derivados de la fórmula III están disponibles en el

mercado o pueden sintetizarse por métodos convencionales bien conocidos, o de forma análoga a dichos métodos, a partir de compuestos de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, para la preparación de β-aminoácidos y sus ésteres de alquilo de la fórmula III en la que R^{50} y R^{60} son hidrógeno, pueden hacerse reaccionar compuestos de carbonilo de la fórmula R^{30}-C(O)-R^{40}, en particular aldehídos de la fórmula R^{32}-C(O)-H, con mono-etil éster del ácido malónico y amoniaco en presencia de una base tal como un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido potásico en un disolvente tal como un alcohol tal como etanol, como se describe en V. M. Rodionov et al., Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. (1952), 696-702 (Chem. Abstr. 47 (1953), resumen Nº 61888), o puede añadirse amoniaco al doble enlace en el producto de condensación del compuesto de carbonilo con ácido malónico o malonato de dietilo y, en el caso del producto de condensación con malonato de dietilo, el producto de reacción puede tratarse con un ácido tal como ácido clorhídrico, como se describe en V. Scudi, J. Am. Chem. Soc. 57 (1935) , 1279; o M. K. Tse et al., Chem. Eur. J. 12 (2006), 1855-1874, y en el producto obtenido un grupo éster puede hidrolizarse para dar el ácido carboxílico, o un grupo ácido carboxílico puede esterificarse, respectivamente, según se desee y como se ha indicado anteriormente. Los compuestos enantioméricamente puros, tales como los compuestos de la fórmula III, por ejemplo, pueden obtenerse a partir de los compuestos racémicos por cristalización de una sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico, por degradación enzimática o microbiana estereoselectiva, por ejemplo como se describe en el artículo mencionado por M. K. Tse et al., o en J. Mano et al., Bioscience, Biotechnology and Biochemistry 70 (2006), 1941-1946. En otra estrategia para la síntesis de estos compuestos, en particular compuestos en los que R^{40}, R^{50} y R^{60} son hidrógeno y R^{30} es R^{32}, el ácido acrílico 3-sustituido respectivo, que puede obtenerse a partir del aldehído correspondiente, se convierte en el cloruro de ácido, por ejemplo con cloruro de oxalilo, y el cloruro de ácido puede convertirse con un alcohol en un éster, por ejemplo en el éster terc-butílico usando terc-butanol, y después el grupo amino se introduce por reacción con la sal de litio de una amina ópticamente activa, por ejemplo la sal de litio de (R)-(+)-N-bencil-N-(1-feniletil)amina, y en el 3-(N-bencil-N-(1-feniletil)amino)propionato de terc-butilo 3-sustituido obtenido, el grupo bencilo y el grupo feniletilo se retiran por escisión por medio de hidrogenación catalítica (véase S. G. Davies et al., Tetrahedron: Asymmetry 2 (1991), 183-186); S. G. Davies et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1994), 1129-1139).

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



IIc III Ia



VIII Ib

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

IIc y III y la reacción de los compuestos Ia y VIII, respectivamente.

Para obtener otros compuestos de la fórmula I, pueden realizarse diversas transformaciones de grupos funcionales en condiciones convencionales en compuestos de la fórmula I o intermedios o compuestos de partida de la síntesis de los compuestos de la fórmula I. Por ejemplo, un grupo hidroxi, incluyendo un grupo hidroxi que representa R^{10} en un compuesto de la fórmula I, puede eterificarse, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo por alquilación con un compuesto halógeno, por ejemplo un bromuro o yoduro, en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino tal como carbonato potásico o carbonato de cesio en un disolvente inerte tal como una amida tal como DMF o NMP o una cetona tal como acetona o butan-2-ona, o con el alcohol respectivo en las condiciones de la reacción de Mitsunobu referidas anteriormente. Un grupo hidroxi puede esterificarse para dar un éster del ácido carboxílico o un éster del ácido sulfónico, o convertirse en un haluro por tratamiento con un agente de halogenación. Los átomos de halógeno también pueden introducirse por medio de agentes de halogenación adecuados que reemplazan un átomo de hidrógeno en el compuesto de partida, por ejemplo por medio de bromo elemental, cloruro de sulfurilo o bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano, que introduce un sustituyente bromo, cloro y flúor, respectivamente, por ejemplo en la posición 4 de un compuesto de la fórmula IIb. Un átomo de halógeno puede reemplazarse generalmente por una diversidad de grupos en reacciones de sustitución que también pueden ser reacciones catalizadas con metales de transición. Un grupo nitro se puede reducir a un grupo amino, por ejemplo por hidrogenación catalítica. Un grupo amino puede modificarse en condiciones convencionales para alquilación, por ejemplo por reacción con un compuesto de halógeno o por aminación reductora de un compuesto carbonilo, o para acilación o sulfonilación, por ejemplo por reacción con un ácido carboxílico activado o un derivado de ácido carboxílico, por ejemplo un cloruro del ácido o anhídrido o un cloruro del ácido sulfónico. Un grupo éster carboxílico se puede hidrolizar en condiciones ácidas o básicas para dar un ácido carboxílico. Un grupo ácido puede activarse o convertirse en un derivado reactivo como se ha indicado anteriormente y hacerse reaccionar con un alcohol o una amina o amoniaco para dar un éster o amida. Una amida primaria se puede deshidratar para dar un nitrilo. Un átomo de azufre en un grupo alquil-S- o en un anillo heterocíclico puede oxidarse con un peróxido tal como peróxido de hidrógeno o un perácido para dar un resto sulfóxido S(O) o un resto sulfona $S(O)_2$. Un grupo

ácido carboxílico, grupo éster del ácido carboxílico y un grupo cetona pueden reducirse para dar un alcohol, por ejemplo con un hidruro complejo tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de litio o borohidruro sódico, o hacerse reaccionar con un compuesto organometálico o un compuesto de Grignard para dar un alcohol. Los grupos hidroxi primarios y secundarios también pueden oxidarse para dar los grupos oxo. Todas las reacciones realizadas en la preparación de los compuestos de la fórmula I se conocen per se y pueden realizarse de una manera familiar para un experto en la materia, de acuerdo con, o de forma análoga a, los procedimientos descritos en la bibliografía convencional, por ejemplo, en Houben-Weil, Methods of Organic Chemistry, Thieme; o Organic Reactions, John Wiley & Sons; o R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2, ed. (1999), John Wiley & Sons, y referencias allí citadas.

Otro objeto de la presente invención son los nuevos compuestos de partida e intermedios que se encuentran en la síntesis de los compuestos de la fórmula I, incluyendo los compuestos de las fórmulas Ia, Ib, II, IIa, IIb, IIc, III, V, VI y VIII, en las que los grupos A, D, E, G, J, L, R^2, R^{10}, R^{10a}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} son como se han definido anteriormente, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, y sus sales, y solvatos de cualquiera de ellos, y su uso como intermedios sintéticos o compuestos de partida. Todas las explicaciones generales, especificaciones de realización y definiciones de números y grupos que se expusieron anteriormente con respecto a los compuestos de la fórmula I se aplican correspondientemente a dichos intermedios y compuestos de partida. Un objeto de la invención consiste, en particular, en los nuevos compuestos de partida e intermedios específicos descritos en la presente memoria. Independientemente de si se describen como un compuesto libre y/o como una sal específica, son objeto de la invención tanto en la forma de los compuestos libres como en la forma de sus sales, y si se describe una sal específica, también en la forma de esta sal específica.

Los compuestos de la fórmula I inhiben la proteasa catepsina A como puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables y solvatos son, por lo tanto, compuestos farmacéuticos activos valiosos. Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden usarse para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como insuficiencia cardiaca incluyendo insuficiencia cardiaca

sistólica, insuficiencia cardiaca diastólica, insuficiencia cardiaca diabética e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, incluyendo disfunción del ventrículo izquierdo después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, remodelación miocárdica incluyendo remodelación miocárdica después de un infarto o después de cirugía cardiaca, enfermedades cardiacas valvulares, hipertrofia vascular, remodelación vascular incluyendo rigidez vascular, hipertensión incluyendo hipertensión pulmonar, hipertensión portal e hipertensión sistólica, aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (EOAP), reestenosis, trombosis y trastornos de permeabilidad vascular, lesiones de isquemia y/o reperfusión incluyendo lesiones de isquemia y/o reperfusión del corazón y lesión de isquemia y/o reperfusión de la retina, inflamación y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y osteoartritis, enfermedades renales tales como necrosis papilar renal e insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal después de isquemia/reperfusión, enfermedades pulmonares tales como fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), infecciones del tracto respiratorio y carcinoma de pulmón, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas incluyendo nefropatía diabética y cardiomiopatía diabética, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis cardiaca, fibrosis vascular, fibrosis perivascular, fibrosis renal incluyendo fibrosis renal tubulointersticial, afecciones fibrosantes de la piel incluyendo formación de queloides, colagenosis y esclerodermia, y fibrosis hepática, enfermedades hepáticas tales como cirrosis hepática, dolor, tal como dolor neuropático, dolor diabético y dolor inflamatorio, degeneración macular, enfermedades neurodegenerativas o trastornos psiquiátricos, o para cardioprotección, incluyendo cardioprotección después de un infarto de miocardio y después de cirugía cardiaca, o para renoprotección, por ejemplo. El significado de tratamiento de enfermedades se ha de entender como la terapia de cambios patológicos existentes o malfuncionamiento del organismo o síntomas existentes con el objetivo de alivio, mejora o cura, y la profilaxis o prevención de cambios patológicos o malfuncionamiento del organismo o de síntomas en seres humanos o animales que son susceptibles a ello y necesitan dicha profilaxis o prevención, con el objetivo de una prevención o supresión de su aparición o de una atenuación en el caso de su aparición. Por ejemplo, en pacientes que en función de sus antecedentes son

susceptibles a un infarto de miocardio, mediante tratamiento medicinal profiláctico o preventivo, puede prevenirse la aparición o reaparición de un infarto de miocardio o disminuirse su grado y secuelas, o en pacientes que son susceptibles a ataques de asma, mediante el tratamiento medicinal profiláctico o preventivo se puede prevenir o reducir la gravedad de dichos ataques. El tratamiento de enfermedades puede realizarse tanto en casos agudos como en casos crónicos. La eficacia de los compuestos de la fórmula I puede demostrarse en el ensayo farmacológico descrito a continuación y en otros ensayos conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de la fórmula I con G seleccionado entre R^{72}-N(R^{73})-C(O)- y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables también pueden usarse como profármacos.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables se pueden usar en animales, en particular en mamíferos específicamente en seres humanos, como un producto farmacéutico o medicamento por sí mismos, mezclados entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. Un objeto de la presente invención son también los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para uso como productos farmacéuticos, como también composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden una dosis eficaz de por lo menos un compuesto de la fórmula I y/o su sal y/o su solvato fisiológicamente aceptables como ingrediente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente inocuos o no perjudiciales, y opcionalmente uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos. Otro objeto de la presente invención son los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para uso en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardiaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, el uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardiaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, donde el tratamiento de las

enfermedades comprende su terapia y profilaxis como se ha mencionado anteriormente, así como su uso para la preparación de un medicamento para la inhibición de la catepsina A. Otro objeto de la invención también son métodos para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente o a continuación, incluyendo el tratamiento de una cualquiera de las enfermedades mencionadas, por ejemplo el tratamiento de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, fibrosis cardiaca, o lesión de isquemia y/o reperfusión, o para cardioprotección, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la fórmula I y/o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo a un ser humano o un animal que lo necesita. Los compuestos de la fórmula I y las composiciones farmacéuticas y los medicamentos que los comprenden pueden administrarse por administración entérica, por ejemplo oral, bucal, sublingual o rectal, por administración parenteral, por ejemplo inyección o infusión intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal, o por otro tipo de administración, por ejemplo administración tópica, percutánea, transdérmica, intra-articular o intraocular.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables se pueden utilizar también combinados con otros compuestos farmacéuticos activos, donde en dicha combinación, el uso de los compuestos de la fórmula I y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables y uno o más de otros compuestos farmacéuticos activos pueden estar presentes en la misma composición farmacéutica o en dos o más composiciones farmacéuticas para administración separada, simultánea o secuencial. Son ejemplos de dichos otros compuestos farmacéuticos activos diuréticos, acuaréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueantes del receptor de angiotensina, inhibidores de renina, beta bloqueantes, digoxina, antagonistas de aldosterona, donadores de NO, nitratos, hidralazinas, ionótropos, antagonistas del receptor de vasopresina, activadores solubles de guanilato ciclasa, estatinas, activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisomas-alfa (PPAR-α), activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisomas-gamma (PPAR-γ), rosiglitazona, pioglitazona, metformina, sulfonilureas, agonistas del péptido 1 semejante a glucagón (GLP-1), inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPPIV), insulinas, anti-arrítmicos, antagonistas del receptor de endotelina, antagonistas de calcio, inhibidores de fosfodiesterasa, inhibidores de fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5), inhibidores del factor II/factor IIa, inhibidores del factor IX/factor IXa,

inhibidores del factor X/factor Xa, inhibidores del factor XIII/factor XIIIa, heparinas, antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa, antagonistas del receptor P2Y12, clopidogrel, cumarinas, inhibidores de ciclooxigenasa, ácido acetilsalicílico, inhibidores de la RAF quinasa e inhibidores de la proteína quinasa activada por mitógeno p38. Un objeto de la presente invención es también dicho uso combinado de cualquiera de uno o más de los compuestos de la fórmula I descritos en la presente memoria y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, con uno cualquiera o más, por ejemplo uno o dos, de los otros compuestos farmacéuticos activos mencionados.

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

Como vehículos que también se pueden considerar diluyentes o agentes de carga y excipientes, se pueden utilizar sustancias orgánicas e inorgánicas adecuadas que no reaccionen en un modo indeseado con los compuestos de la fórmula I. Como ejemplos de los tipos de excipientes o aditivos que pueden estar contenidos en las composiciones farmacéuticas y medicamentos, se pueden mencionar lubricantes, conservantes, espesantes, estabilizantes, disgregantes, agentes humectantes, agentes para conseguir un efecto de depósito,

emulsionantes, sales, por ejemplo para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saporíferos y sustancias aromáticas. Algunos ejemplos de vehículos y excipientes que se pueden mencionar son agua, aceites vegetales, ceras, alcoholes tales como etanol, isopropanol, 1,2-propanodiol, alcoholes bencílicos o glicerol, polioles, polietilenglicoles o polipropilenglicoles, triacetato de glicerol, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón tal como almidón de maíz, cloruro de sodio, ácido esteárico y sus sales tales como estearato magnésico, talco, lanolina, vaselina o mezclas de los mismos, por ejemplo solución salina o mezclas de agua con uno o más disolventes orgánicos, tales como mezclas de agua con alcoholes. Para uso oral y rectal se pueden usar formas farmacéuticas tales como, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones que incluyen soluciones oleosas, alcohólicas o acuosas, jarabes, jugos o gotas, además de suspensiones y emulsiones. Para uso parenteral, por ejemplo por inyección o infusión pueden emplearse formas farmacéuticas tales como soluciones, por ejemplo soluciones acuosas. Para uso tópico pueden emplearse formas farmacéuticas tales como pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizaciones, espumas, aerosoles, soluciones y polvos. Otras formas farmacéuticas adecuadas son, por ejemplo, implantes y parches, y formas adaptadas para inhalación. Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente aceptables también se pueden liofilizar, y los liofilizados resultantes se pueden usar, por ejemplo, para producir composiciones inyectables. En particular para su aplicación tópica son también adecuadas las composiciones liposomales. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos, si se desea, también pueden contener otros principios activos y/o, por ejemplo una o más vitaminas.

Como es usual, la dosificación de los compuestos de la fórmula I depende de las circunstancias del caso específico y el médico la ajusta según normas y procedimientos habituales. Depende, por ejemplo, del compuesto de la fórmula I administrado, su potencia y duración de acción, la naturaleza y gravedad del síndrome individual, del sexo, edad, peso y respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de si el tratamiento es agudo, crónico o profiláctico, o de si se administran otros compuestos farmacéuticos activos además de un compuesto de la fórmula I. Normalmente, en el caso de la administración a un adulto que pesa

aproximadamente 75 kg, se administra una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kg y por día, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg por kg y por día, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kg y por día (en cada caso en mg por kg de peso corporal). La dosis diaria se puede administrar, por ejemplo, en forma de una sola dosis o dividida en una serie de dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro dosis individuales. La administración también puede realizarse en forma continua, por ejemplo, por inyección o infusión continua. Dependiendo del comportamiento individual de un caso específico, puede ser necesario desviarse hacia arriba o hacia abajo de las dosificaciones indicadas.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

Abreviaturas

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

Cuando los compuestos de los ejemplos que contienen un grupo básico se purificaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) preparativa en un material de columna de fase inversa (RP) y, como es habitual, el eluyente fue una

mezcla en gradiente de agua y acetonitrilo que contenía ácido trifluoroacético, se obtuvieron, en parte, en la forma de sus sales de adición de ácidos con ácido trifluoroacético, dependiendo de detalles del tratamiento tales como las condiciones de evaporación o liofilización. En los nombres de los compuestos ejemplificados y sus fórmulas estructurales, no se especifica dicho ácido trifluoroacético contenido. Análogamente hay otros componentes ácidos de los compuestos de ejemplo obtenidos en forma de una sal de adición de ácidos en general no especificada en el nombre y la fórmula.

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

Método LC1

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

Método LC2

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

a 2% de A + 98% de B en 0,5 min, luego 2% de A + 98% de B durante 1,0 min, luego a 97% de A + 3% de B en 0,2 min, luego 97% de A + 3% de B durante 1,3 min; método de ionización MS: ES^-

Método LC3

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

Método LC4

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

Método LC5

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

Método LC6

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

Método LC7

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

Método LC8

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

Método LC9

Columna: Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; caudal: 2,0 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + TFA al 0,05%; eluyente B: ACN + TFA al 0,05%; gradiente: 98 % de A + 2 % de B durante 0,2 min, luego a 2 % de A + 98 % de B en 2,2 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 0,8 min, luego a 98 % de A + 2 % de B en 0,1 min, luego 98 % de A + 2 % de B durante 0,7 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC10

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

Método LC11

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

Método LC12

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

Método LC13

Columna: Waters XBridge C18, 50 x 4,6, 2,5 μm; caudal: 1,3 ml/min; temperatura ambiente; eluyente A: agua + FA al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%;

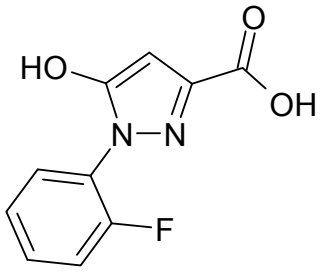
gradiente: de 97 % de A + 3 % de B a 2 % de A + 98 % de B en 18,0 min, luego 2 % de A + 98 % de B durante 1,0 min, luego a 97 % de A + 3 % de B en 0,5 min, luego 97 % de A + 3 % de B durante 0,5 min; método de ionización MS: ES^+

Método LC14

Columna: Waters XBridge C18 4,6 x 50 mm; 2,5 μm, flujo: 1,3 ml/min; eluyente A H_2O+AF al 0,1%; eluyente B: ACN + AF al 0,08%; gradiente: de 97% de A + 3% de B a 2% de A + 98% de B en 18 min, luego 2% de A + 98% de B durante 1 min, luego a 97% de A + 3% de B en 0,5 min, luego a 97:3 durante 0,5 min.

Ejemplo de síntesis 1

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



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

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

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

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

ácido 1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 1-(3,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

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

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

ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 1-(5-cloro-piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(3,5-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

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

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

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

ácido 1-ciclopentil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 1-ciclohexil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

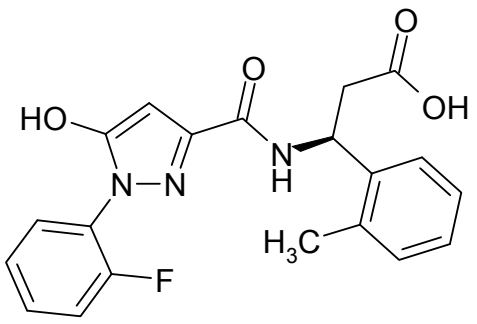
ácido 5-hidroxi-1-(3-sulfamoil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-hidroxi-1-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 1-terc-butil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico

Ejemplo de síntesis 2

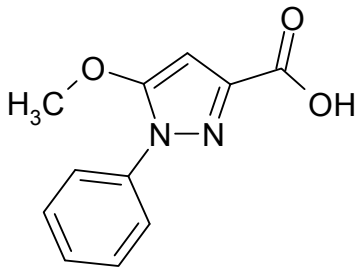
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico



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

Ejemplo de síntesis 3

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



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

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

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

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

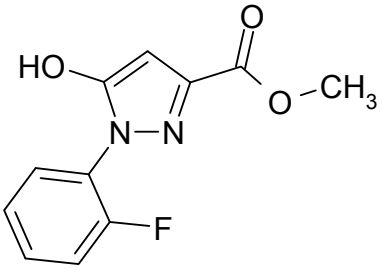
ácido 1-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

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

ácido 1-terc-butil-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico

Ejemplo de síntesis 4

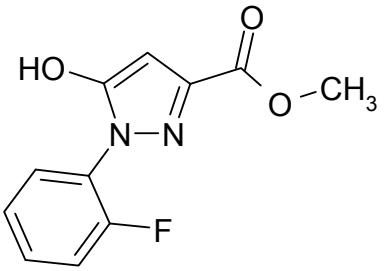
1-(2-Fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



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

Ejemplo de síntesis 5

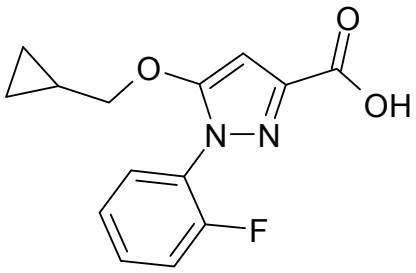
1-(2-Fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



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

Ejemplo de síntesis 6

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



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

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

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

El compuesto en bruto obtenido en la etapa 1 se disolvió en 10 ml de metanol. Se añadieron 1,4 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se retiró

al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 102 mg (58%) del compuesto del título.

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

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

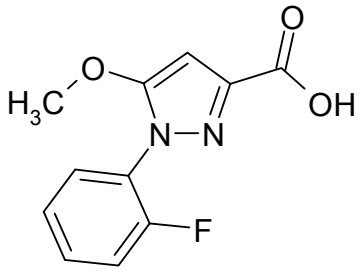
ácido 5-ciclopropilmetoxi-1-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

ácido 5-dimetilcarbamoil-metoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (usando 2 equivalentes de 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida en lugar de bromometil-ciclopropano en la etapa 1)

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

Ejemplo de síntesis 7

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



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

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

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

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

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

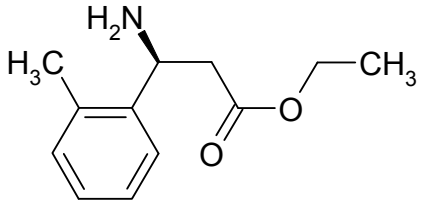
ácido 5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

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

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

Ejemplo de síntesis 8

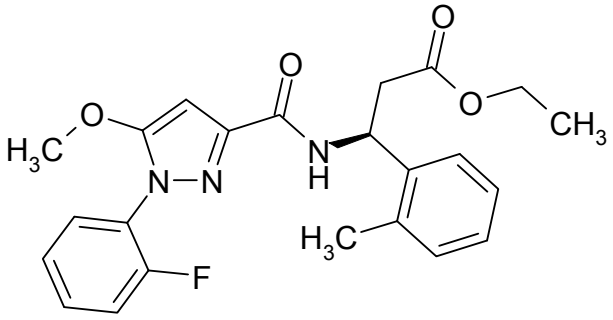
(S)-3-Amino-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo



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

Ejemplo de síntesis 9

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



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

Una suspensión de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico (39,1 g, 167 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (300 ml) se enfrió a 0ºC y se añadió

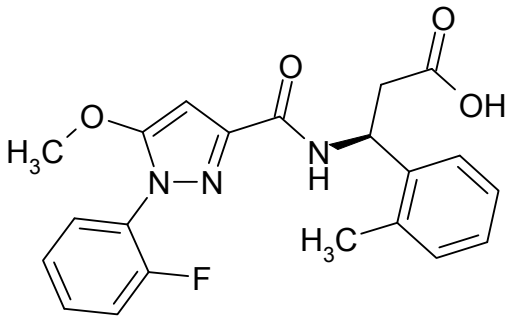
DMF (293 µl, 3,81 mmol). Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (23,1 g, 182 mmol). Después de 16 h a temperatura ambiente, se retiraron aprox. 100 ml del disolvente por destilación. La suspensión resultante del compuesto del título se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: (S)-3-{[1-(2-Fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo

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

Ejemplo de síntesis 10

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

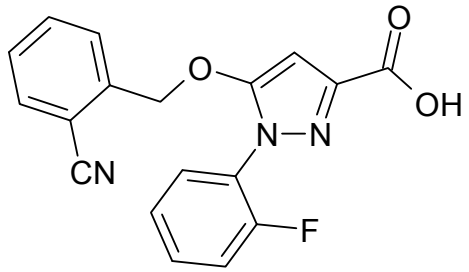


Se añadieron 82,8 ml de una solución acuosa 4 M de hidróxido sódico (331 mmol) a una solución de (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo (70,4 g, 165 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después a 40ºC durante 2 h y después a temperatura ambiente durante 16 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico. El producto precipitó parcialmente después de la acidificación. El filtrado acuoso se extrajo con AE. Los extractos se

evaporaron y el residuo se lavó con acetato de isopropilo. Los dos lotes se combinaron para dar 53,6 g (82%) del compuesto del título en forma de un polvo cristalino de color blanco.

Ejemplo de síntesis 11

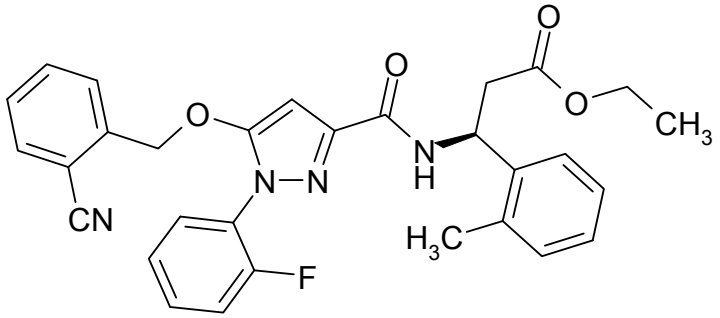
Ácido 5-(2-ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico



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

Ejemplo de síntesis 12

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

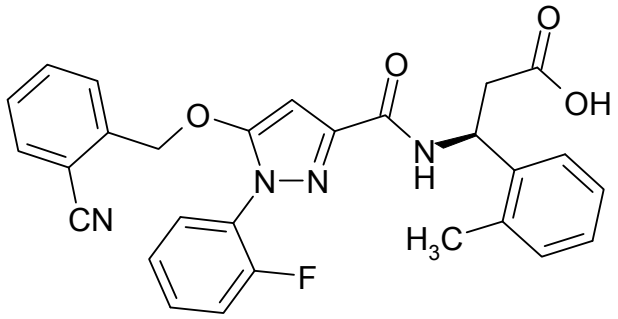


Se disolvieron 190 mg (0,56 mmol) de ácido (2-ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico en 6 ml de DMF y se añadieron 213,5 mg (0,56 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio y 145,5 mg (1,12 mmol) de NEM. Después, se añadieron 116,7 mg (0,56 mmol) de (S)-3-

amino-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, 100:1 de DCM/MOH) para dar 210 mg (71%) del compuesto del título.

Ejemplo de síntesis 13

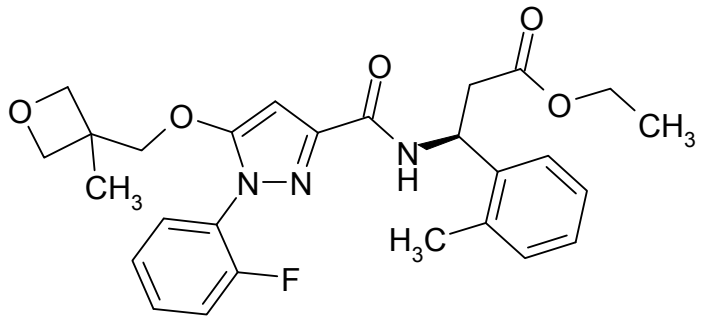
Ácido (S)-3-{[5-(2-Ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbon il]-amino}-3-o-tolil-propiónico



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

Ejemplo de síntesis 14

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

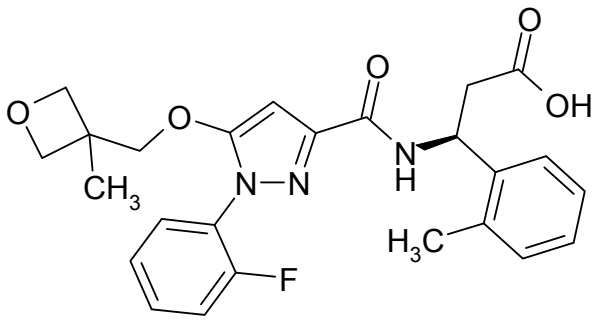


Se disolvieron 101 mg (0,245 mmol) de éster etílico del ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metil-fenil)-propiónico (preparado a partir de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico y

(S)-3-amino-3-(2-metil-fenil)-propionato de etilo de forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo de síntesis 2) en 3 ml de DMF y se añadieron 160 mg (0,5 mmol) de carbonato de cesio y 41,3 mg (0,245 mmol) de 3-bromometil-3-metil-oxetano. La mezcla se agitó durante 4 h a 65ºC. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se sometió a un tratamiento acuoso con AE y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. Después de la retirada del disolvente de la fase orgánica, se obtuvieron 100 mg (82%) del producto.

Ejemplo de síntesis 15

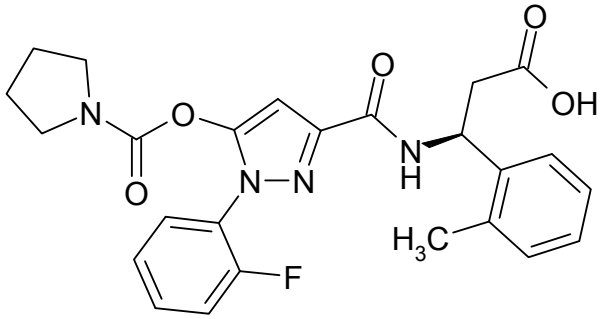
Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metil-fenil)-propiónico



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

Ejemplo de síntesis 16

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



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

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

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

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

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

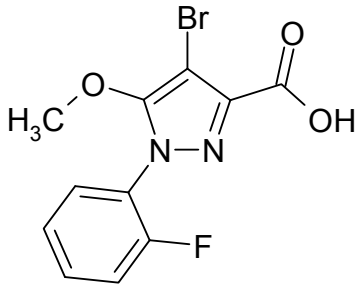
ácido 5-dimetilcarbamoiloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

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

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

Ejemplo de síntesis 17

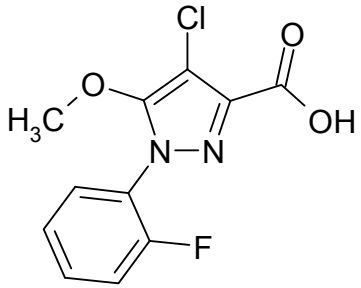
Ácido 4-bromo-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico



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

Ejemplo de síntesis 18

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



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

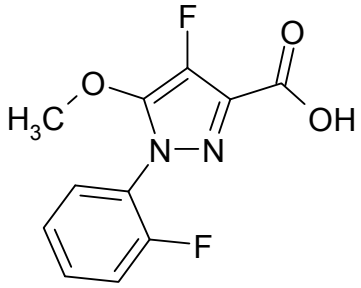
Se disolvieron 300 mg (1,2 mmol) de éster metílico del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 3 ml de ácido acético. Se añadieron 162 mg (1,2 mmol) de cloruro de sulfurilo y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se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

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

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

Ejemplo de síntesis 19

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



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

Se disolvieron 200 mg (0,8 mmol) de éster metílico del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico en 2 ml de acetonitrilo y se añadieron 745 mg (1,99 mmol) de bis(tetrafluoroborato) de 1-cloro-metil-4-fluoro-1,4-

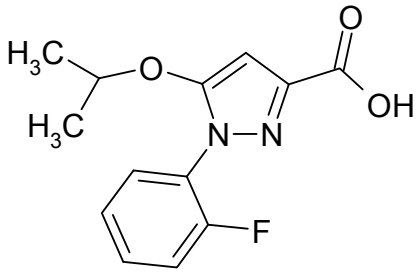
diazoniabiciclo[2,2,2]octano (Selectfluor®). La mezcla se agitó durante la noche. Después, sin tener en cuenta que la reacción no se había completado, se añadieron éter dietílico, agua y ácido clorhídrico 2 N, la fase orgánica se separó, el disolvente se evaporó y el residuo se sometió a HPLC preparativa. Se obtuvieron 70 mg (33%) del compuesto del título.

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

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

Ejemplo de síntesis 20

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



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

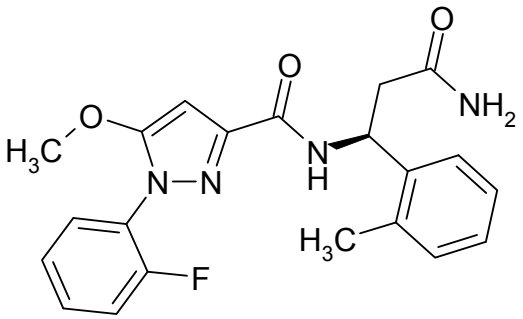
Se disolvieron 150 mg (0,635 mmol) de éster metílico del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico, 166,6 mg (0,635 mmol) de trifenilfosfina y 38,16 mg (0,635 mmol) de 2-propanol en 1,5 ml de DCM y después se añadió una solución de 0,635 mmol de azodicarboxilato de di(4-clorobencilo)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

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

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

Ejemplo de síntesis 21

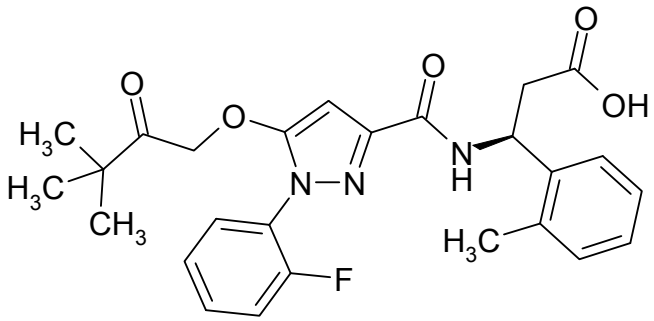
Amida del ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metil-fenil)-propiónico



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

Ejemplo de síntesis 22

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



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

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

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

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

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

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

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

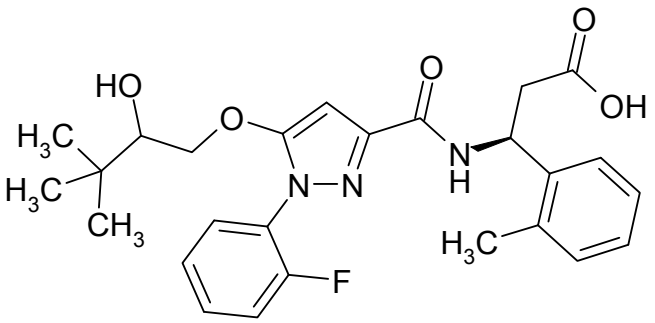
ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-oxo-propoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico

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

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

Ejemplo de síntesis 23

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



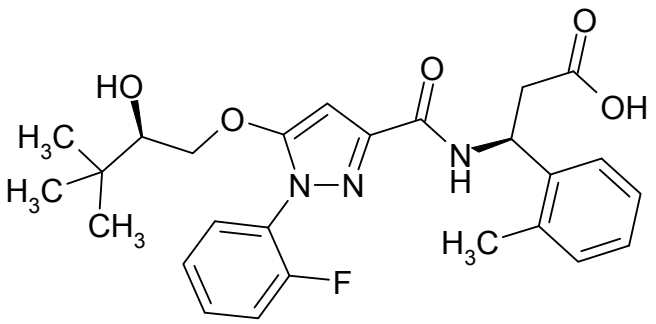
Se disolvieron 50 mg (0,1 mmol) de ácido (S)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-

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

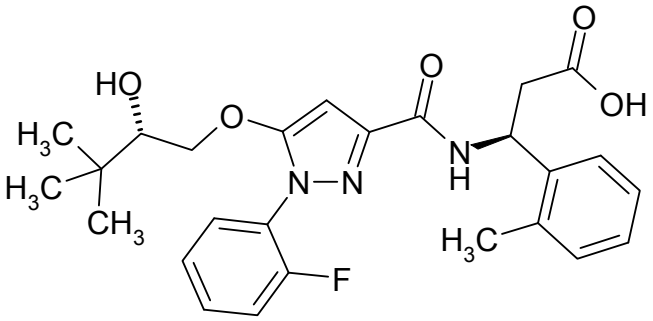
Ejemplo de síntesis 24

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

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



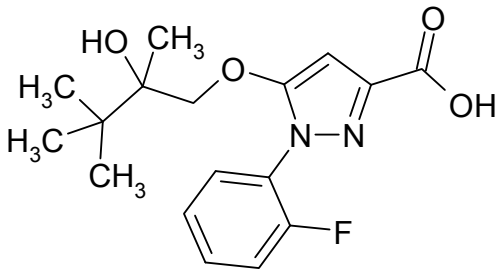
y



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

Ejemplo de síntesis 25

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



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

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

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

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

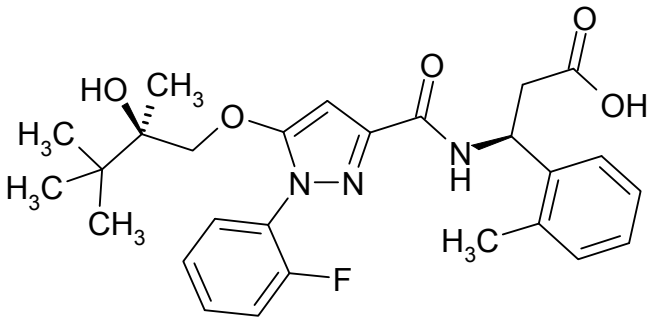
ácido 5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

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

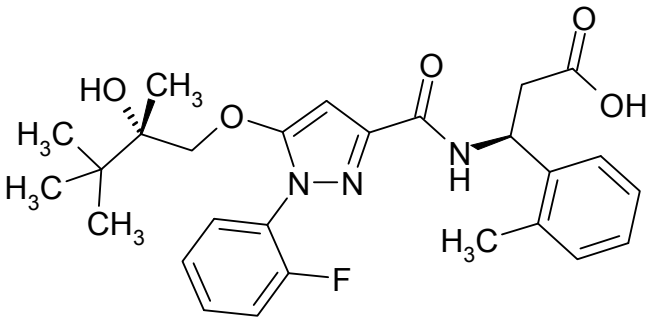
Ejemplo de síntesis 26

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

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



y

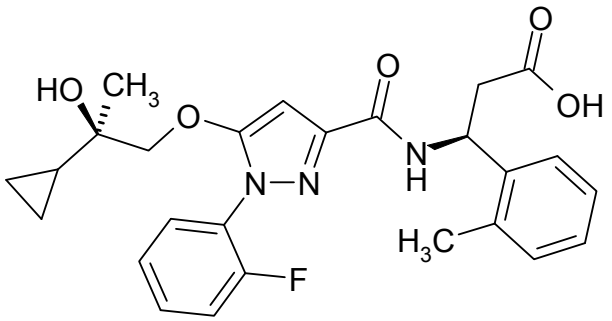


Se disolvieron 390 mg (1,16 mmol) de ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carboxílico en 6 ml de DMF, se añadieron 380 mg de TOTU (1,16 mmol) y 420 mg de NEM (3,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Después, se añadieron 208 mg (1,16 mmol)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

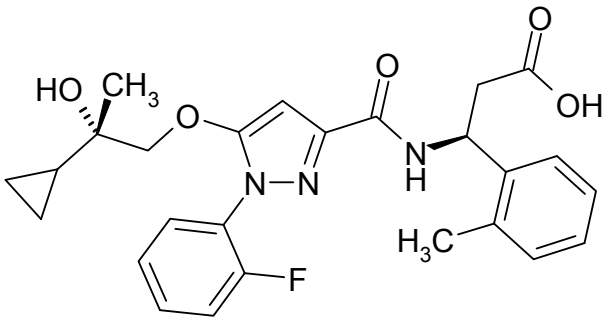
Ejemplo de síntesis 27

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

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



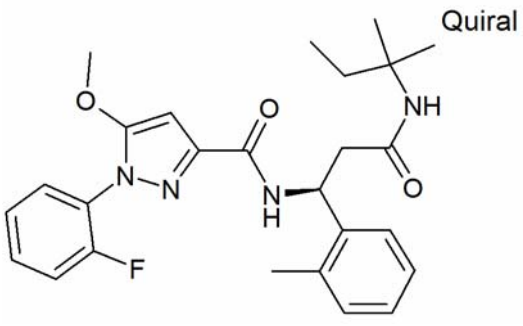
y



Se separaron 100 mg de ácido (S)-3-{[5-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico en los dos compuestos diastereoméricos del título por HPLC sobre una columna quiral (Chiralpak OJ-H/59, 250 x 4,6 mm) a 30ºC (eluyente: heptano/etanol (10:1) + TFA al 0,1%; caudal: 1,0 ml/min). Se obtuvieron 40 mg de cada uno de los dos compuestos diastereoméricos del título, siendo uno de ellos el diastereómero con configuración R en el resto alcohólico y siendo el otro el diastereómero con configuración S en el resto alcohólico (la estereoquímica en el resto alcohólico no se determinó; se asignaron arbitrariamente la configuración R en el primer diastereómero (tiempo de retención 29,12 min) eluido de la columna y la configuración S en el segundo diastereómero (tiempo de retención 36,36 min) eluido de la columna).

Ejemplo de síntesis 28

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



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

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

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

Tabla 1. Compuestos de ejemplo de la fórmula I

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

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
10	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,06	2,88	LC8	B
11	Ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	412,13	2,61	LC8	C
12	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	436,06	3,09	LC8	B
13	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-4-metil-pentanoico	318,12	2,64	LC8	C
14	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-heptanoico	332,13	2,82	LC8	B
15	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-fenil-pentanoico	380,12	2,92	LC8	C
16	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	353,1	2,06	LC8	B
17	Ácido 3-ciclopropil-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	316,11	2,59	LC8	C
18	Ácido 3-ciclohexil-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	358,14	2,95	LC8	B
19	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-5-metil-hexanoico	332,12	2,80	LC8	B
20	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,1	3,07	LC3	B
21	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	366,12	3,16	LC8	B
22	Ácido 3-(4-etil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	380,13	2,98	LC8	B
23	Ácido 3-(4-terc-butoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	424,2	3,18	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
24	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-isopropil-fenil)-propiónico	394,18	3,34	LC3	B
25	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-2,3-dimetil-fenil)-propiónico	410,19	3,09	LC3	C
26	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-hexanoico	346,18	2,95	LC3	C
27	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	410,18	3,04	LC3	C
28	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	410,12	2,86	LC8	C
29	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	414,07	2,97	LC8	C
30	Ácido 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	440,15	2,71	LC8	C
31	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	464,06	3,12	LC8	C
32	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-metil-pentanoico	346,12	2,77	LC8	C
33	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-heptanoico	360,13	2,93	LC8	C
34	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-fenil-pentanoico	408,13	3,02	LC8	C
35	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-piridin-3-il-propiónico	381,11	2,19	LC8	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
36	Ácido 3-ciclopropil-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	344,12	2,69	LC8	C
37	Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	386,14	3,06	LC8	C
38	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	360,13	2,90	LC8	C
39	Ácido 3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	414,06	2,93	LC8	C
40	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	394,13	2,93	LC8	B
41	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-etil-fenil)-propiónico	408,14	3,07	LC8	C
42	Ácido (1-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético	358,13	2,82	LC8	C
43	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiónico	388,2	2,70	LC3	C
44	Ácido 3-ciclopentil-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	372,12	2,93	LC3	C
45	Ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	414,16	3,22	LC3	C
46	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-isobutil-fenil)-propiónico	436,27	3,65	LC3	C
47	Ácido 3-(3,4-difluoro-fenil)-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	416,16	3,20	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
48	Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	448,13	3,43	LC3	C
49	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	398,19	3,09	LC3	C
50	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	394,22	3,18	LC3	C
51	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	394,21	3,17	LC3	C
52	Ácido 3-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	405,2	3,00	LC3	C
53	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	448,17	3,32	LC3	C
54	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico	428,21	3,10	LC3	C
55	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	456,23	3,50	LC3	B
56	Ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	416,17	3,18	LC3	C
57	Ácido 3-{[1-(2,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	448,17	3,39	LC3	C
58	Ácido 3-(4-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,18	2,91	LC8	B
59	Ácido 3-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	488,15	3,21	LC8	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
60	Ácido 3-(3,4-difluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	388,19	2,83	LC8	C
61	Ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,17	3,00	LC3	C
62	Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,15	3,03	LC8	B
63	Ácido 3-(3-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,19	2,78	LC8	C
64	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	366,23	2,86	LC8	B
65	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-m-tolil-propiónico	366,22	2,84	LC8	B
66	Ácido 3-(4-terc-butil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	408,22	3,45	LC3	C
67	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	420,17	2,96	LC8	B
68	Ácido 3-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,18	2,93	LC3	C
69	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	428,21	3,37	LC3	B
70	Ácido 3-(3,5-difluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	388,18	2,83	LC8	C
71	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	420,17	3,08	LC8	C
72	Ácido 3-{[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	422,1	3,07	LC8	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
73	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	804,92 [(2M-H)⁻]	4,22	LC2	C
74	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	384,18	2,90	LC8	A
75	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	400,15	3,02	LC8	B
76	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	384,18	2,87	LC8	A
77	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	400,15	2,78	LC8	A
78	Ácido 3-{[1-(3,5-dimetil-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	394,19	3,05	LC8	C
79	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	400,12	3,02	LC8	B
80	Ácido 3-{[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	418,11	3,09	LC8	B
81	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	384,18	2,74	LC8	A
82	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	366,21	3,04	LC3	A
83	Ácido (R)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	366,24	3,02	LC3	C
84	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	380,21	3,89	LC8	B
85	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	384,12	3,09	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
86	Ácido 3-(2,4-difluoro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	406,06	2,87	LC8	C
87	Ácido (S)-3-{[5-hidroxi-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	396,12	2,83	LC8	B
88	Ácido 3-{[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico	452,06	3,04	LC8	C
89	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,12	3,02	LC8	B
90	Ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	418,1	2,87	LC8	C
91	Ácido 3-{[1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	432,1	3,20	LC8	C
92	Ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,1	2,81	LC8	B
93	Éster metílico del ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	398,18	3,08	LC8	
94	Ácido (S)-3-{[5-hidroxi-1-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	396,12	2,87	LC8	B
95	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,02	3,06	LC8	B
96	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,08	2,80	LC8	B
97	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	420,06	2,96	LC8	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
98	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,06	2,95	LC8	B
99	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	420,09	3,04	LC8	B
100	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	382,12	2,85	LC8	B
101	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	377,1	2,71	LC8	B
102	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	444,1	3,16	LC8	B
103	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	388,09	2,83	LC8	B
104	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	446,13	3,17	LC8	B
105	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-imidazol-1-il-fenil)-propiónico	418,11	2,30	LC8	C
106	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico	454,01	3,06	LC8	B
107	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,05	2,78	LC8	B
108	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,02	2,91	LC8	B
109	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,03	2,91	LC8	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
110	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,05	3,00	LC8	B
111	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	414,03 [(M-H)$^-$]	3,90	LC2	B
112	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-ciano-fenil)-propiónico	411,06	2,67	LC8	B
113	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	478,08	3,12	LC8	B
114	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiónico	422,03	2,79	LC8	B
115	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,08	3,14	LC8	A
116	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-imidazol-1-il-fenil)-propiónico	452,07	2,23	LC8	C
117	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438	3,40	LC8	B
118	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,11	2,96	LC8	B
119	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,05	2,93	LC8	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
120	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,06	2,86	LC8	B
121	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,04	2,98	LC8	B
122	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	400,14	2,77	LC8	B
123	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	395,1	2,64	LC8	B
124	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	462,11	3,08	LC8	B
125	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	406,06	2,97	LC8	B
126	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,13	3,14	LC8	A
127	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-imidazol-1-il-fenil)-propiónico	436,1	2,22	LC8	C
128	Éster etílico del ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	412,21	3,40	LC3	
129	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	398,18	2,99	LC8	A
130	Ácido (S)-3-{[1-(5-cloro-piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	401,13	3,01	LC8	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
131	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	401,15	3,07	LC3	B
132	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-propiónico	434,12	2,79	LC8	B
133	Ácido 3-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	418,14	2,73	LC8	B
134	Ácido 3-(4-etil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,19	3,17	LC3	B
135	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	400,16	3,05	LC3	B
136	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	401,18	2,60	LC3	B
137	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-piridin-3-il-propiónico	353,15	2,14	LC8	B
138	Ácido (S)-3-{[5-hidroxi-1-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	436,17	2,78	LC8	C
139	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	417,13	2,67	LC8	B
140	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-piridin-3-il-propiónico	371,16	2,00	LC3	B
141	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-piridin-4-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	367,19	2,18	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
142	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,15	3,04	LC3	B
143	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-piridin-3-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	367,18	2,25	LC8	C
144	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	383,17	2,46	LC8	B
145	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-piridin-3-il-propiónico	387,12	2,08	LC8	B
146	Ácido (S)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,07	3,08	LC8	C
147	Ácido (R)-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,07	3,07	LC8	A
148	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,05	3,25	LC8	C
149	Ácido (R)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,05	3,11	LC8	A
150	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	446,16	3,05	LC8	A
151	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(5-hidroxi-1-piridin-4-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	429,16	2,63	LC8	C
152	Éster etílico del ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	506,12	3,63	LC8	

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
153	Éster etílico del ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	492,12	3,47	LC8	
154	Éster etílico del ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	508,1	3,51	LC8	
155	Éster etílico del ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	490,14	3,49	LC8	
156	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	476,14	3,03	LC8	B
157	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3'-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	492,12	3,09	LC8	B
158	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	396,18	2,95	LC3	B
159	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	430,11	3,09	LC3	B
160	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	377,18	2,87	LC3	C
161	Ácido 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	412,21	3,05	LC3	C
162	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	416,18	3,10	LC3	B
163	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,18	3,00	LC3	B
164	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,11	3,22	LC3	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
165	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	382,19	2,93	LC3	C
166	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	370,17	3,04	LC3	C
167	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,15	3,10	LC3	B
168	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,11	3,22	LC3	B
169	Ácido (2R,3R)-2-hidroxi-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	398,2	2,79	LC3	C
170	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	412,21	2,99	LC3	B
171	Ácido 3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	446,22	3,43	LC3	B
172	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	404,14	3,18	LC3	B
173	Ácido 3-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	478,18	3,54	LC3	C
174	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	432,19	2,95	LC3	B
175	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	466,1	3,07	LC3	B
176	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	413,17	2,85	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
177	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	418,17	3,00	LC3	B
178	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	452,16	3,22	LC3	C
179	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	452,17	3,09	LC3	B
180	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	406,17	2,97	LC3	B
181	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	456,11	3,20	LC3	A
182	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	418,18	2,95	LC3	B
183	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	406,14	3,04	LC3	B
184	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,14	3,12	LC3	B
185	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,16	3,24	LC3	B
186	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	456,11	3,18	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
187	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	472,16	3,29	LC3	B
188	Ácido (2R,3R)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	434,17	2,79	LC3	C
189	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propiónico	448,21	3,04	LC3	B
190	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	402,19	3,05	LC3	B
191	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	416,2	3,14	LC3	A
192	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	440,11	3,18	LC3	B
193	Ácido 3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	490,13	3,30	LC3	B
194	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-etil-fenil)-propiónico	416,21	3,24	LC3	B
195	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	416,21	3,18	LC3	B
196	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	420,18	3,07	LC3	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
197	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,22	3,39	LC3	B
198	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,14	3,15	LC3	B
199	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	480,21	3,37	LC3	B
200	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,14	3,12	LC3	B
201	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	456,11	3,25	LC3	B
202	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	482,22	3,42	LC3	B
203	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	430,18	2,99	LC3	B
204	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,04	3,05	LC3	B
205	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-ciano-fenil)-propiónico	411,12	2,84	LC3	B
206	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,12	3,17	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
207	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,18	3,00	LC3	B
208	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,11	2,97	LC3	B
209	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	450,11	3,14	LC3	B
210	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	450,15	3,05	LC3	B
211	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	404,12	2,99	LC3	B
212	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,06	3,17	LC3	A
213	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	416,15	2,90	LC3	B
214	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,09	3,07	LC3	B
215	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	470,12	3,32	LC3	B
216	Ácido (2R,3R)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	432,13	2,74	LC3	C
217	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	400,15	3,02	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
218	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,12	3,20	LC3	B
219	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,19	3,40	LC3	B
220	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	414,18	3,12	LC3	B
221	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,14	3,22	LC3	B
222	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,08	3,10	LC3	B
223	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	488,08	3,29	LC3	B
224	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-etil-fenil)-propiónico	414,16	3,18	LC3	B
225	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	414,16	3,12	LC3	B
226	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	462,2	3,39	LC3	B
227	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3,4-dicloro-fenil)-propiónico	454,06	3,29	LC3	B
228	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	414,16	2,89	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
229	Ácido 3-(3-benciloxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	476,21	3,32	LC3	C
230	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	395,15	2,77	LC3	B
231	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,14	3,14	LC3	B
232	Ácido 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	430,2	2,97	LC3	B
233	Ácido 3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,14	2,87	LC3	B
234	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	434,14	3,07	LC3	B
235	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	434,17	3,05	LC3	B
236	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,16	2,90	LC3	B
237	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	400,18	2,85	LC3	B
238	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,16	3,22	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
239	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	454,17	3,24	LC3	B
240	Ácido (2R,3R)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	416,17	2,72	LC3	C
241	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,14	3,17	LC3	B
242	Ácido 3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,22	3,35	LC3	B
243	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,13	3,09	LC3	B
244	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,11	3,04	LC3	B
245	Ácido 3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	472,11	3,22	LC3	B
246	Ácido 3-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	496,16	3,50	LC3	B
247	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,2	3,09	LC3	B
248	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,18	3,02	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
249	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	430,14	3,24	LC3	B
250	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	430,19	3,24	LC3	B
251	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,07	3,30	LC3	B
252	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-ciano-fenil)-propiónico	411,14	3,12	LC3	C
253	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	416,16	3,25	LC3	B
254	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,13	3,20	LC3	B
255	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	450,13	3,42	LC3	B
256	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,13	3,43	LC3	C
257	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,09	3,43	LC3	B
258	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	400,17	3,29	LC3	B
259	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,13	3,45	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
260	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,19	3,62	LC3	C
261	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	414,18	3,39	LC3	B
262	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,1	3,37	LC3	B
263	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	488,09	3,49	LC3	B
264	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-etil-fenil)-propiónico	414,18	3,43	LC3	B
265	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiónico	422,14	3,24	LC3	B
266	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico	454,09	3,52	LC3	B
267	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,16	3,65	LC3	C
268	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-piridin-3-il-propiónico	387,13	2,37	LC3	C
269	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	417,13	2,87	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
270	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,05	3,30	LC3	B
271	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-ciano-fenil)-propiónico	411,12	3,15	LC3	C
272	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-ciano-fenil)-propiónico	411,13	3,10	LC3	C
273	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,16	3,29	LC3	C
274	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	416,14	3,27	LC3	C
275	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	450,11	3,45	LC3	C
276	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	404,13	3,22	LC3	C
277	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,06	3,49	LC3	B
278	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	416,15	3,18	LC3	C
279	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	404,12	3,24	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
280	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,1	3,35	LC3	C
281	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,07	3,42	LC3	B
282	Ácido (2R,3R)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	432,15	3,04	LC3	C
283	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,17	3,22	LC3	B
284	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	400,15	3,30	LC3	B
285	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	454,12	3,43	LC3	C
286	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,1	3,40	LC3	C
287	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	414,17	3,43	LC3	B
288	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,1	3,42	LC3	C
289	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	488,09	3,50	LC3	B
290	Ácido 3-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	512,14	3,77	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
291	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	414,17	3,40	LC3	B
292	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,15	3,37	LC3	B
293	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,13	3,25	LC3	C
294	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	478,18	3,60	LC3	C
295	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiónico	422,12	3,25	LC3	C
296	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,11	3,37	LC3	B
297	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico	454,07	3,49	LC3	B
298	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-piridin-3-il-propiónico	387,14	2,42	LC3	C
299	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	417,14	2,92	LC3	C
300	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	414,16	3,07	LC3	B
301	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,13	3,24	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
302	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	448,08	3,17	LC3	B
303	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	395,16	3,02	LC3	C
304	Ácido 3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,29	LC3	B
305	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	395,17	2,97	LC3	B
306	Ácido 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	430,19	3,14	LC3	B
307	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	400,18	3,12	LC3	B
308	Ácido 3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,15	3,05	LC3	B
309	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	434,15	3,32	LC3	B
310	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	434,17	3,18	LC3	B
311	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,16	3,10	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
312	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,16	3,10	LC3	B
313	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,34	LC3	C
314	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,1	3,30	LC3	A
315	Ácido 3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propiónico	454,16	3,43	LC3	B
316	Ácido (2R,3R)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	416,18	2,89	LC3	C
317	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	384,19	3,17	LC3	B
318	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,32	LC3	B
319	Ácido 3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,22	3,52	LC3	B
320	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,13	3,29	LC3	B
321	Ácido 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,21	3,25	LC3	B
322	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,13	3,29	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
323	Ácido 3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	472,12	3,39	LC3	B
324	Ácido 3-(4-etil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,2	3,32	LC3	B
325	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,2	3,27	LC3	B
326	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,18	3,24	LC3	B
327	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	446,23	3,42	LC3	B
328	Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,11	3,39	LC3	B
329	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,25	LC3	B
330	Ácido 3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	462,21	3,49	LC3	B
331	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,14	3,24	LC3	B
332	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,1	3,35	LC3	B
333	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,23	3,49	LC3	C
334	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-piridin-3-il-propiónico	371,17	2,29	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
335	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	401,17	2,72	LC3	B
336	Ácido 3-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	414,17	3,04	LC3	B
337	Ácido 3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	414,21	3,10	LC3	B
338	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,13	3,17	LC3	B
339	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	448,09	3,18	LC3	B
340	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	395,17	2,93	LC3	C
341	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	395,17	2,93	LC3	B
342	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	400,19	3,07	LC3	B
343	Ácido 3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,16	3,07	LC3	C
344	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	434,15	3,24	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
345	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	434,17	3,20	LC3	B
346	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,16	3,10	LC3	C
347	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,1	3,27	LC3	B
348	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	400,19	3,02	LC3	C
349	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,16	3,07	LC3	B
350	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,14	3,18	LC3	B
351	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,15	3,34	LC3	C
352	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,11	3,27	LC3	B
353	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	430,2	3,05	LC3	B
354	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	384,19	3,14	LC3	B
355	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,16	3,29	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
356	Ácido 3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,21	3,47	LC3	B
357	Ácido 3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,13	3,22	LC3	B
358	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,21	3,22	LC3	B
359	Ácido 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,21	3,27	LC3	C
360	Ácido 3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,16	3,35	LC3	B
361	Ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,13	3,20	LC3	B
362	Ácido 3-(2-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	472,13	3,35	LC3	B
363	Ácido 3-(4-etil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,2	3,27	LC3	B
364	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,19	3,17	LC3	B
365	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	446,22	3,42	LC3	B
366	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,16	3,04	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
367	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	438,16	3,22	LC3	B
368	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	406,15	3,07	LC3	B
369	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,14	3,18	LC3	B
370	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,11	3,39	LC3	B
371	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,22	3,47	LC3	B
372	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-piridin-3-il-propiónico	371,17	2,22	LC3	C
373	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	396,22	3,05	LC3	B
374	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	382,21	2,93	LC3	B
375	Ácido 3-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	416,16	3,24	LC3	B
376	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-m-tolil-propiónico	366,19	3,07	LC3	B
377	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	380,21	3,15	LC3	B
378	Ácido 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	380,21	3,22	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
379	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	432,22	2,99	LC3	B
380	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,15	3,14	LC3	B
381	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	413,17	2,87	LC3	B
382	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	418,19	2,93	LC3	B
383	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetoxi-fenil)-propiónico	448,21	3,00	LC3	B
384	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	482,21	3,42	LC3	B
385	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	474,17	3,25	LC3	A
386	Ácido 3-[3-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	514,16	3,60	LC3	B
387	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	406,15	2,97	LC3	B
388	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	424,15	3,02	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
389	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-piridin-3-il-propiónico	389,18	2,12	LC3	C
390	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	419,19	2,60	LC3	B
391	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,1	3,12	LC3	B
392	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	416,17	2,90	LC3	B
393	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	404,13	2,99	LC3	B
394	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,17	2,97	LC3	B
395	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	414,21	2,93	LC3	B
396	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,13	3,04	LC3	B
397	Ácido (S)-3-(2-bromo-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	448,08	3,05	LC3	A
398	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	400,18	2,89	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
399	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,09	3,18	LC3	A
400	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,16	2,90	LC3	B
401	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,12	3,02	LC3	B
402	Ácido 3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,09	3,15	LC3	A
403	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	430,19	2,93	LC3	B
404	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	384,17	2,95	LC3	B
405	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,21	3,07	LC3	A
406	Ácido 3-(2,5-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,2	3,14	LC3	B
407	Ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,09	3,17	LC3	B
408	Ácido 3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,11	3,37	LC3	B
409	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	416,16	3,14	LC3	C
410	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-ciano-fenil)-propiónico	411,15	3,15	LC3	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
411	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	404,14	3,22	LC3	C
412	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	454,08	3,42	LC3	C
413	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	416,16	3,22	LC3	C
414	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-fenil)-propiónico	404,14	3,20	LC3	C
415	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,11	3,39	LC3	B
416	Ácido (2R,3R)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	432,15	3,02	LC3	C
417	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-propiónico	446,17	3,25	LC3	B
418	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,15	3,45	LC3	C
419	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	414,19	3,39	LC3	B
420	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,16	3,35	LC3	B
421	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	462,2	3,59	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
422	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	404,12	3,18	LC3	B
423	Ácido (S)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	416,15	3,22	LC3	C
424	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	450,14	3,37	LC3	B
425	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,2	3,68	LC3	C
426	Ácido 3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	414,2	3,12	LC3	B
427	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	400,19	3,07	LC3	C
428	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,1	3,37	LC3	B
429	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	400,18	3,05	LC3	B
430	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,13	3,24	LC3	B
431	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	430,2	3,09	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
432	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	398,21	3,30	LC3	B
433	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	388,16	3,12	LC3	B
434	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	406,15	3,10	LC3	B
435	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	400,2	2,99	LC3	B
436	Ácido 3-(2,4-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	430,21	3,09	LC3	C
437	Ácido 3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fenoxi-fenil)-propiónico	462,22	3,47	LC3	B
438	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-propiónico	401,18	2,70	LC3	B
439	Ácido 3-bifenil-4-il-3-{[1-(2-cloro-piridin-4-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	463,13	3,06	LC8	B
440	Ácido 3-bifenil-4-il-3-[(5-hidroxi-1-piridin-3-il-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	429,17	2,66	LC8	C
441	Ácido 3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,19	3,04	LC3	B
442	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-fenoxi-fenil)-propiónico	444,23	3,42	LC3	C
443	Ácido 3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	438,14	3,25	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
444	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	420,11	3,22	LC3	A
445	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	366,2	3,09	LC3	B
446	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	386,15	3,02	LC3	B
447	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	420,18	3,07	LC3	B
448	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	465,2	2,89	LC3	B
449	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	436,19	3,04	LC3	B
450	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	468,14	3,20	LC3	B
451	Ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	424,16	2,99	LC3	B
452	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	474,14	3,37	LC3	B
453	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-propiónico	436,17	3,04	LC3	B
454	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	402,18	3,04	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
455	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,15	3,04	LC3	B
456	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	463,17	2,90	LC3	C
457	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	434,17	3,02	LC3	B
458	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,1	3,09	LC3	B
459	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	422,15	2,97	LC3	B
460	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,16	3,18	LC3	B
461	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,16	3,10	LC3	B
462	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	454,1	3,17	LC3	A
463	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	461,24 [(M-H)$^-$]	4,39	LC4	C
464	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	466,14	3,40	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
465	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	422,14	3,29	LC3	B
466	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,16	3,42	LC3	B
467	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometilsulfanil-fenil)-propiónico	486,13	3,50	LC3	C
468	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,19	3,32	LC3	B
469	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	434,17	3,32	LC3	B
470	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,11	3,32	LC3	B
471	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	466,13	3,40	LC3	B
472	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	422,14	3,25	LC3	C
473	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	472,13	3,42	LC3	C
474	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,12	3,27	LC3	B
475	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,15	3,00	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
476	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	450,15	3,22	LC3	B
477	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,17	3,12	LC3	B
478	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,19	3,02	LC3	A
479	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,12	3,14	LC3	A
480	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	384,21	2,97	LC3	B
481	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	445,34 [(M-H)$^-$]	2,87	LC4	B
482	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,2	3,18	LC3	B
483	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,14	3,22	LC3	B
484	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	450,18	3,27	LC3	B
485	Ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	406,17	3,10	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
486	Ácido 3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	456,17	3,49	LC3	B
487	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,19	3,18	LC3	B
488	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,12	3,32	LC3	B
489	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	384,21	3,20	LC3	B
490	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	447,22	2,95	LC3	C
491	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	450,16	3,24	LC3	B
492	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,19	3,22	LC3	B
493	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,08	3,29	LC3	B
494	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	384,19	3,14	LC3	B
495	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	404,13	3,12	LC3	B
496	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	432,14	3,20	LC3	B
497	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	384,2	3,09	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
498	Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,18	3,10	LC3	B
499	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	429,22	2,39	LC3	B
500	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	456,1	3,18	LC3	A
501	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	465,21	2,40	LC3	A
502	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,12	3,14	LC3	B
503	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	466,11	3,17	LC3	B
504	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-propiónico	434,16	3,00	LC3	B
505	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-propiónico	469,29 [(M-H)$^-$]	2,85	LC4	C
506	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	463,21	2,39	LC3	A
507	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,12	3,17	LC3	B
508	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,17	3,32	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
509	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	438,12	3,34	LC3	B
510	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	418,17	3,32	LC3	B
511	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	454,05 [(M-H)$^-$]	4,47	LC4	B
512	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	400,18	3,30	LC3	B
513	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	463,2	2,59	LC3	B
514	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	420,13	3,32	LC3	B
515	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	463,19	2,59	LC3	B
516	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,19	3,00	LC3	B
517	Ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	406,16	2,90	LC3	B
518	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-propiónico	453,32 [(M-H)$^-$]	3,26	LC4	C
519	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,14	2,95	LC3	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
520	Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	418,19	3,17	LC3	B
521	Ácido 3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	447,24	2,50	LC3	B
522	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,15	3,32	LC3	B
523	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,2	3,17	LC3	B
524	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	422,14	3,20	LC3	B
525	Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	418,16	3,17	LC3	C
526	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	384,17	3,15	LC3	B
527	Ácido 3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	447,19	2,45	LC3	B
528	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	404,11	3,10	LC3	B
529	(S)-3-{[1-(2-Fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propioniloximetil éster del ácido 2,2-dimetil-propiónico	498,21	3,65	LC3	
530	Éster metílico del ácido (R)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-butírico	398,17	3,32	LC3	

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
531	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-propiónico	477,13	2,99	LC8	B
532	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-o-tolil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	380,14	3,10	LC8	A
533	Ácido (S)-3-[(1-bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	380,14	3,07	LC8	B
534	Ácido (S)-3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	380,14	3,29	LC8	A
535	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico	370,11	2,95	LC8	B
536	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-o-tolil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	460,18	3,14	LC8	A
537	Ácido (S)-3-{[5-hidroxi-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	434,11	2,86	LC8	B
538	Ácido 3-[(1-bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	460,17	3,12	LC8	B
539	Ácido 3-(2'-cloro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	462,11	3,21	LC8	B
540	Ácido 3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	496,08	3,25	LC8	B
541	Ácido 3-(3'-cloro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	480,11	3,21	LC8	B
542	Ácido 3-(2'-cloro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	480,1	3,14	LC8	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
543	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	478,14	3,30	LC8	B
544	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	460,15	3,37	LC8	C
545	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	458,12	3,20	LC8	C
546	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	450,09	2,95	LC8	B
547	Ácido 3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	400,1	2,80	LC8	C
548	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	450,08	3,02	LC8	C
549	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	458,16	3,17	LC8	C
550	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	437,13	2,40	LC8	B
551	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	476,15	3,12	LC8	B
552	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	468,09	2,90	LC8	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
553	Ácido 3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	418,09	2,74	LC8	B
554	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	468,06	2,94	LC8	C
555	Ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,1	2,84	LC8	B
556	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	476,14	3,09	LC8	C
557	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	453,12	2,40	LC8	B
558	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	492,13	3,15	LC8	B
559	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-propiónico	434,07	2,78	LC8	B
560	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	484,05	2,98	LC8	C
561	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-propiónico	418,08	2,88	LC8	B
562	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	492,13	3,12	LC8	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
563	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	419,11	2,46	LC8	C
564	Ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	384,13	2,91	LC8	B
565	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	421,2	2,57	LC8	C
566	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	439,18	2,48	LC8	C
567	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	484,09	2,93	LC8	C
568	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	455,16	2,54	LC8	C
569	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[5-hidroxi-1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	514,08	3,16	LC8	B
570	Éster isopropílico del ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	426,14	3,31	LC8	
571	Éster isopropílico del ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	426,15	3,33	LC8	
572	Ácido (S)-3-[(1-ciclopentil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	358,15	2,89	LC8	B
573	Ácido (S)-3-[(1-ciclohexil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	372,15	2,99	LC8	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
574	Ácido 3-[(1-ciclopentil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	438,14	3,17	LC8	C
575	Ácido 3-[(1-ciclohexil-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	452,14	3,27	LC8	C
576	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propiónico	514,09	3,28	LC8	B
577	Éster butílico del ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	440,13	3,47	LC8	
578	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-pirazol-1-il-fenil)-propiónico	416,31 [(M-H)$^-$]	3,65	LC4	C
579	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propiónico	496,1	3,35	LC8	C
580	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-pirazol-1-il-fenil)-propiónico	452,08	2,69	LC8	B
581	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propiónico	530,06	3,32	LC8	C
582	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-pirazol-1-il-fenil)-propiónico	436,1	2,66	LC8	B
583	Ácido 3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	446,09	3,13	LC8	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
584	Ácido 3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	464,09	3,06	LC8	B
585	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	480,09	3,09	LC8	B
586	Ácido (S)-3-{[1-(3,5-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	402,1	3,04	LC8	B
587	Ácido 3-{[1-(3,5-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	482,11	3,31	LC8	C
588	Ácido (S)-3-{[1-(2,6-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	402,08	2,78	LC8	B
589	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	418,05	2,94	LC8	B
590	Ácido 3-{[1-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propiónico	498,06	3,22	LC8	B
591	Ácido 3-(2'-cloro-bifenil-4-il)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	496,07	3,18	LC8	B
592	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-4-metil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	398,15	2,83	LC8	B
593	Ácido (S)-3-{[4-cloro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	432,13	3,17	LC8	B
594	Ácido (S)-3-{[4-bromo-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	476,06	3,19	LC8	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
595	Ácido (S)-3-{[4-fluoro-1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	416,13	2,63	LC5	A
596	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	434,03	3,23	LC8	A
597	Ácido 3-[(5-metoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	443,16	2,46	LC8	B
598	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	461,13	2,42	LC8	A
599	Ácido (S)-3-{[1-(2,5-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	402,12	2,06	LC7	A
600	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propiónico	430,09	1,86	LC7	C
601	Ácido (S)-3-{[5-hidroxi-1-(3-sulfamoil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	445,12	1,89	LC7	B
602	Ácido (S)-3-{[5-hidroxi-1-(4-sulfamoil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	445,12	1,88	LC7	C
603	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propiónico	448,08	1,83	LC7	C
604	Ácido 3-{[2-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-4-metil-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	412,15	3,16	LC8	
605	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-4-metil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	412,13	1,91	LC7	C
606	Ácido 3-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-3-{[5-hidroxi-1-(3-sulfamoil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	523,39 [(M-H)$^-$]	3,94	LC4	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
607	Ácido (S)-3-{[5-hidroxi-1-(2-metanosulfonil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	444,14	1,93	LC7	C
608	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	414,12	2,20	LC6	B
609	Ácido (S)-3-{[1-(3-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	398,15	2,26	LC6	A
610	Ácido (S)-3-{[1-(2,5-difluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	416,15	2,20	LC6	A
611	Ácido (S)-3-[(1-terc-butil-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	360,11	2,25	LC6	B
612	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	438,17	2,35	LC6	A
613	5-((S)-2-Carboxi-1-o-tolil-etilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il éster del ácido pirrolidin-1-carboxílico	481,21	2,25	LC6	A
614	Ácido (S)-3-{[5-dimetilcarbamoiloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	455,17	2,15	LC6	A
615	Ácido (S)-3-{[5-dimetilcarbamoilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	469,15	2,99	LC3	A
616	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	495,17	3,07	LC3	A
617	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	442,25	3,20	LC3	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
618	Éster etílico del ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico				
619	5-((S)-2-Carboxi-1-o-tolil-etilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-il éster del ácido piperidin-1-carboxílico	495,22	1,70	LC9	A
620	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(metil-fenil-carbamoiloxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	517,2	1,71	LC9	A
621	Ácido (S)-3-[(5-Etoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	394,18	1,69	LC9	A
622	Ácido (S)-3-[(5-ciclopropilmetoxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-o-tolil-propiónico	420,19	1,77	LC9	A
623	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-trifluorometil-benciloxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	542,22	1,28	LC11	B
624	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-trifluorometil-benciloxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	542,31	3,89	LC3	B
625	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-fenetiloxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	488,35	3,70	LC3	A
626	Ácido (S)-3-{[5-ciclopentiloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	452,32	3,68	LC3	A
627	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	482,36	3,34	LC3	A
628	Ácido (S)-3-{[5-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-etoxi]-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	507,27	1,18	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
629	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	475,33	2,62	LC3	A
630	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-isopropoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	426,3	3,42	LC3	A
631	Ácido (S)-3-{[5-ciclohexiloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	466,35	3,85	LC3	A
632	Ácido (S)-3-{[5-(2,2-dimetil-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	454,35	3,80	LC3	A
633	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-isobutoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	440,31	3,65	LC3	NO DATA
634	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2,6-difluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	456,31	3,54	LC3	A
635	Ácido (S)-3-{[5-(2-ciano-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	499,26	3,42	LC3	A
636	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-fenil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	518,34	1,27	LC11	A
637	Ácido (S)-3-{[5-[2-(2-Etoxi-etoxi)-etoxi]-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	500,3	3,32	LC3	A
638	Ácido (S)-3-{[5-ciclohexilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	480,3	1,33	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
639	Ácido (S)-3-({1-(2-fluoro-fenil)-5-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-1H-pirazol-3-carbonil}-amino)-3-o-tolil-propiónico	495,3	2,93	LC3	A
640	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	475,31	2,93	LC3	A
641	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-fluoro-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	444,26	3,39	LC3	A
642	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(tetrahidro-furan-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	468,27	3,24	LC3	A
643	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metil-isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	479,24	3,30	LC3	A
644	Ácido (S)-3-{[5-(2,6-difluoro-benciloxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	510,26	3,60	LC3	A
645	Ácido (S)-3-{[5-(2,2-difluoro-ciclopropilmetoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	474,12	1,70	LC9	A
646	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	495,1	1,60	LC9	A
647	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	465,27	3,20	LC3	A
648	Ácido (S)-3-{[5-ciclobutoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	438,28	3,50	LC3	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
649	Ácido (S)-3-{[5-ciclobutilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	452,29	3,68	LC3	A
650	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(tetrahidro-furan-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	468,3	3,18	LC3	A
651	Ácido (S)-3-{[5-benciloxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	474,28	3,65	LC3	A
652	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	481,29	1,40	LC9	A
653	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	482,31	3,47	LC3	A
654	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	481,21	1,42	LC9	A
655	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metoxi-benciloxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	504,3	3,65	LC3	A
656	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	478,26	1,53	LC9	
657	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	479,25	1,18	LC11	A
658	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(isoxazol-5-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	465,25	1,11	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
659	Ácido (S)-3-{[5-(3,3-dimetil-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	468,24	1,90	LC9	A
660	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hexiloxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	468,29	1,33	LC11	A
661	((S)-2-Carbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	397,19	3,67	LC12	
662	Ácido (S)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	412,19	1,60	LC9	A
663	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	468,23	1,57	LC9	A
664	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	416,14	1,57	LC9	A
665	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico	384,14	1,49	LC9	A
666	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	412,17	1,61	LC9	A
667	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	414,16	1,54	LC9	B
668	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	409,14	1,47	LC9	B
669	(S)-3-{[Ácido1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	414,16	1,51	LC9	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
670	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	398,16	1,56	LC9	A
671	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	418,11	1,59	LC9	A
672	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	428,18	1,54	LC9	A
673	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	452,07	1,65	LC9	A
674	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	452,12	1,63	LC9	A
675	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	398,16	1,55	LC9	A
676	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	418,11	1,55	LC9	A
677	Ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	416,16	1,57	LC9	A
678	Ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,14	1,52	LC9	B
679	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	402,14	1,50	LC9	B
680	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	452,21	1,18	LC11	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
681	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	452,07	1,63	LC9	A
682	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	412,19	1,60	LC9	A
683	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	452,07	1,64	LC9	A
684	Ácido 3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	456,17	1,70	LC9	A
685	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico	424,18	1,63	LC9	A
686	Ácido 3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	452,22	1,73	LC9	A
687	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	454,2	1,66	LC9	B
688	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	449,18	1,61	LC9	A
689	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	454,19	1,63	LC9	B
690	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	438,2	1,69	LC9	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
691	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	458,15	1,71	LC9	B
692	Ácido 3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	468,22	1,67	LC9	A
693	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propiónico	492,11	1,77	LC9	B
694	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	492,16	1,75	LC9	A
695	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	438,21	1,69	LC9	A
696	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	458,15	1,68	LC9	A
697	Ácido 3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	456,2	1,70	LC9	
698	Ácido 3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	442,24	1,21	LC11	B
699	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	442,23	1,21	LC11	B
700	Ácido (S)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	482,18	1,67	LC9	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
701	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	492,16	1,72	LC9	B
702	Ácido (S)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	492,11	1,74	LC9	A
703	Ácido 3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	452,22	1,72	LC9	A
704	Ácido 3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	492,12	1,76	LC9	A
705	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-{[5-ciclopropilmetoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,18	1,70	LC9	A
706	Ácido 3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	430,18	1,64	LC9	A
707	Ácido (S)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico	398,18	1,57	LC9	B
708	Ácido 3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	426,21	1,67	LC9	A
709	Ácido (S)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	428,19	1,60	LC9	B
710	Ácido (S)-3-(4-ciano-fenil)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	423,21	1,14	LC11	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
711	Ácido (S)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	428,19	1,57	LC9	B
712	Ácido (S)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	412,22	1,20	LC11	A
713	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	432,14	1,21	LC11	A
714	Ácido 3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	442,23	1,19	LC11	A
715	Ácido (S)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	466,18	1,23	LC11	A
716	Ácido (S)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	412,16	1,60	LC9	A
717	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	432,14	1,20	LC11	A
718	Ácido 3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	430,21	1,20	LC11	A
719	Ácido 3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	416,19	1,18	LC11	B
720	Ácido (S)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	416,18	1,17	LC11	A
721	Ácido (S)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	466,21	1,21	LC11	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
722	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	466,17	1,23	LC11	A
723	Ácido 3-(2,3-dimetil-fenil)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	426,23	1,22	LC11	A
724	Ácido 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-{[5-etoxi-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	461,64	1,20	LC11	A
725	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	446,15	1,22	LC11	A
726	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico	413,65	1,19	LC11	B
727	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	428,13	1,21	LC11	A
728	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,4-dimetil-fenil)-propiónico	442,2	1,24	LC11	A
729	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	443,66	1,20	LC11	B
730	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-ciano-fenil)-propiónico	439,17	1,16	LC11	B
731	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	444,15	1,18	LC11	B
732	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	428,25	4,48	LC10	A
733	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	448,13	4,55	LC10	A
734	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-metil-fenil)-propiónico	458,14	1,61	LC9	

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
735	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico	482,08	1,72	LC9	B
736	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	428,13	1,63	LC9	A
737	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	448,1	1,64	LC9	A
738	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	446,12	1,66	LC9	A
739	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-fluoro-fenil)-propiónico	432,11	1,61	LC9	B
740	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-fenil)-propiónico	432,1	1,60	LC9	
741	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	482,08	1,67	LC9	B
742	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dicloro-fenil)-propiónico	482,04	1,71	LC9	A
743	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-etoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,3-dimetil-fenil)-propiónico	442,16	1,68	LC9	A
744	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	484,35	1,23	LC11	A
745	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico (3)	484,34	10,16	LC13	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
746	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico (3)	484,34	10,35	LC13	A
747	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico (3)	498,3	10,53	LC13	A
748	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico (3)	498,3	10,80	LC13	A
749	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	442,32	1,16	LC11	A
750	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	470,35	4,19	LC10	A
751	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	510,25	4,34	LC10	A
752	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	456,38	3,97	LC10	A
753	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico (3)	538,24	1,31	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
754	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico (3)	538,24	1,32	LC11	A
755	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	456,27	1,19	LC11	A
756	Ácido (S)-3-{[5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	484,32	1,26	LC11	A
757	Ácido (S)-3-{[5-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	482,31	1,24	LC11	A
758	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico (3)	518,28	1,29	LC11	A
759	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico (3)	518,3	1,30	LC11	A
760	Ácido (S)-3-{[5-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-etoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico (3)	468,31	1,20	LC11	A
761	Ácido (S)-3-{[5-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-etoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico (3)	468,31	1,21	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
762	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	538,17	1,31	LC11	A
763	Ácido (S)-3-{[5-((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico (3)	482,23	1,24	LC11	A
764	Ácido (S)-3-{[5-((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico (3)	482,21	1,24	LC11	A
765	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	484,36	10,01	LC14	A
766	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	484,28	1,26	LC11	A
767	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,3	1,14	LC11	A
768	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,35	1,11	LC11	A
769	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	530,34	1,25	LC11	A
770	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	484,24	1,26	LC11	A
771	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	502,34	1,27	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
772	Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	498,31	1,29	LC11	A
773	Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	490,29	4,68	LC10	A
774	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	518,23	1,17	LC11	A
775	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,2	1,26	LC11	A
776	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	538,15	1,3	LC11	A
777	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	502,15	1,28	LC11	A
778	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	509,31	1,25	LC11	A
779	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	502,3	1,28	LC11	A
780	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	498,35	1,29	LC11	A
781	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	498,32	1,16	LC11	A
782	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,23	1,25	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
783	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	500,33	1,25	LC11	A
784	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	538,3	1,27	LC11	A
785	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,2	1,28	LC11	A
786	Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	476,4	1,16	LC11	A
787	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	484,25	1,27	LC11	A
788	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	484,29	1,14	LC11	A
789	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	518,3	1,3	LC11	A
790	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	518,28	1,29	LC11	A
791	Ácido (S)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	482,2	1,28	LC11	A
792	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	484,36	10,46	LC14	A
793	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,17	1,27	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
794	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,18	1,28	LC11	A
795	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,31	10,5	LC11	A
796	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	502,17	1,29	LC11	A
797	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,16	1,28	LC11	A
798	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	518,35	1,32	LC11	A
799	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	552,32	1,32	LC11	A
800	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	538,15	1,31	LC11	A
801	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	484,28	1,15	LC11	A
802	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	500,26	1,24	LC11	A
803	Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	476,32	1,29	LC11	A
804	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	484,36	10,25	LC14	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
805	Ácido (S)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-m-tolil-propiónico	482,21	1,28	LC11	A
806	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	500,35	1,1	LC11	A
807	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	495,25	1,22	LC11	A
808	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	506,22	1,25	LC11	A
809	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,31	10,7	LC14	A
810	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	514,24	4,54	LC10	A
811	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	500,26	1,26	LC11	A
812	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	538,24	1,28	LC11	A
813	Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	476,28	1,3	LC11	A
814	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	450,25	1,26	LC11	A
815	Ácido (R)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,18	1,29	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
816	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	538,2	1,31	LC11	A
817	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	506,28	1,25	LC11	A
818	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	498,34	1,3	LC11	A
819	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	502,35	1,29	LC11	A
820	Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	490,36	1,32	LC11	A
821	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	484,37	1,12	LC11	A
822	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-fenil)-propiónico	500,34	1,12	LC11	A
823	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	450,34	1,13	LC11	B
824	Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético	448,36	1,11	LC11	B
825	Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético	448,31	1,25	LC11	B
826	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	484,3	1,25	LC11	B

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
827	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-fenil-propiónico	470,33	1,1	LC11	B
828	Ácido (S)-3-(4-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,18	1,29	LC11	B
829	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	484,24	1,26	LC11	B
830	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-2-fenil-propiónico	470,32	1,23	LC11	B
832	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico	523,33	1,25	LC11	C
833	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	484,29	1,26	LC11	C
834	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico	509,31	1,22	LC11	C
835	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,27	1,24	LC11	A
836	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico	509,24	1,23	LC11	C
837	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	484,34	1,25	LC11	C
838	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	484,25	1,26	LC11	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
839	Ácido (S)-3-(2,3-dicloro-fenil)-3-{[5-(3,3-dimetil-2-oxo-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	536,13	1,31	LC11	A
840	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	500,31	1,23	LC11	C
841	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	450,33	1,26	LC11	C
842	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	450,25	1,26	LC11	
843	Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético	448,23	1,25	LC11	
844	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,21	1,25	LC11	
845	Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	498,27	1,3	LC11	
846	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,22	1,25	LC11	
847	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	530,25	1,25	LC11	
848	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	500,25	1,24	LC11	
849	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	538,2	1,3	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
850	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	500,31	1,1	LC11	A
851	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	464,29	4,56	LC11	
852	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	498,27	4,55	LC11	
853	Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético	462,31	1,29	LC11	
854	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	502,31	1,27	LC11	B
855	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	544,36	1,28	LC11	
856	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	514,34	1,27	LC11	
857	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	484,36	10	LC14	A
858	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	450,35	1,13	LC11	
859	Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	498,37	1,16	LC11	A
860	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	484,34	1,13	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
861	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,27	1,13	LC11	>30
862	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,34	1,11	LC11	B
863	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	538,31	1,14	LC11	
864	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-4-fenil-butírico	484,37	1,12	LC11	
865	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	495,34	1,08	LC11	
866	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	530,34	1,12	LC11	
867	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico	509,36	1,09	LC11	
868	Ácido (S)-3-(2,6-difluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	506,32	1,12	LC11	
869	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,33	1,11	LC11	
870	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	484,38	1,13	LC11	A
871	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	450,35	1,13	LC11	

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
872	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,33	1,24	LC11	B
873	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,31	1,26	LC11	
874	Ácido (S)-3-(3-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	495,28	1,22	LC11	
875	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	500,31	1,24	LC11	
876	Ácido (S)-3-(3-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	488,3	1,25	LC11	
877	Ácido (S)-3-(3-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	504,24	1,27	LC11	B
878	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	464,34	1,29	LC11	
879	Ácido (1-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-ciclopentil)-acético	462,31	1,29	LC11	
880	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	502,31	1,29	LC11	A
881	Ácido (S)-3-(2,4-dimetil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	512,37	1,32	LC11	
883	Ácido (S)-3-(2-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	502,3	1,29	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
884	Ácido (S)-3-(2,3-dimetoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	544,35	1,29	LC11	A
885	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-fenil)-propiónico	514,24	4,54	LC11	
886	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-metil-hexanoico	464,36	1,31	LC11	
888	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico	552,32	1,3	LC11	
889	Ácido (S)-4-(4-ciano-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-butírico	523,33	1,26	LC11	
890	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico	514,36	1,26	LC11	
891	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-fenil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	518,26	4,46	LC10	A
892	{(S)-2-[(Piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	488,38	1	LC11	
893	[(S)-2-(Ciclopropilmetil-carbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	451,37	1,13	LC11	
894	{(S)-2-[(furan-2-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	477,36	1,12	LC11	

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
895	[(S)-2-(3-dimetilamino-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	482,44	0,91	LC11	
896	[(S)-2-(1-Etil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	467,44	1,17	LC11	
897	((S)-2-Ciclohexilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	479,05	1,18	LC11	
898	[(S)-3-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	467,41	1,04	LC11	
899	[(S)-1-o-Tolil-2-((R)-1,2,2-trimetil-propilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	481,4	4,71	LC10	
900	[(S)-3-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	467,36	1,04	LC11	
901	[(S)-2-((S)-sec-Butilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	453,25	1,15	LC11	
902	[(S)-3-((S)-3-Hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxo-1-o-tolil-propil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	481,25	1,07	LC11	
903	[(S)-2-(Carbamoilmetil-metil-carbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	468,23	1,02	LC11	
904	[(S)-2-((R)-1-Ciclopropil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	465,25	1,16	LC11	
905	[(S)-2-((S)-1-Ciclopropil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	465,25	1,16	LC11	

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
906	((S)-2-Ciclobutilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	451,39	1,13	LC11	
907	{(S)-2-[(Piridin-3-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	488,42	0,95	LC11	
908	((S)-2-Ciclopentilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	465,43	1,16	LC11	
909	[(S)-2-(2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	469,4	1,11	LC11	
910	[(S)-2-(2,2-Difluoro-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	461,2	1,11	LC11	
911	[(S)-1-o-Tolil-2-(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	479,18	1,14	LC11	
912	[(S)-2-(2-Ciclopropil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	465,25	1,16	LC11	
913	{(S)-2-[(Pirimidin-5-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	489,23	1,02	LC11	
914	((S)-2-Butilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	453,25	1,15	LC11	
915	{(S)-2-[(furan-3-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	477,22	1,12	LC11	

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
916	{(S)-2-[(Piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico; compuesto con ácido trifluoroacético	488,41	0,92	LC11	C
917	[(S)-2-(1,1-Dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	467,44	1,19	LC11	C
918	[(S)-2-((R)-sec-Butilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	453,25	1,15	LC11	C
919	((S)-2-Isobutilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	453,37	1,15	LC11	C
920	[(S)-1-o-Tolil-2-((S)-1,2,2-trimetil-propilcarbamoil)-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	481,51	1,2	LC11	C
921	[(S)-2-(1-Metoximetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	483,26	1,13	LC11	C
922	((S)-2-terc-Butilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	453,25	1,17	LC11	C
923	[(S)-2-(5-Metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	477,23	1,07	LC11	C
924	[(S)-2-(2,2-Dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	467,38	1,08	LC11	A
925	[(S)-2-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	483,41	1,09	LC11	C
926	[(S)-2-(Cianometil-carbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	436,2	1,07	LC11	C

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/MS	Actividad (2)
927	[(S)-2-((R)-1-Hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	483,26	1,09	LC11	B
928	{(S)-2-[(1H-Tetrazol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	479,22	1,02	LC11	B
929	((S)-2-Isopropilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	439,39	1,12	LC11	B
930	[(S)-2-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	477,23	1,08	LC11	B
931	[(S)-2-(2-Oxo-pirrolidin-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	480,24	1,01	LC11	C
932	[(S)-2-(5-Metil-isoxazol-3-ilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	478,36	1,13	LC11	B
933	((S)-2-Ciclopropilcarbamoil-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	437,29	1,08	LC11	A
934	{(S)-2-[(Isoxazol-5-ilmetil)-carbamoil]-1-o-tolil-etil}-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	478,22	1,08	LC11	A
935	[(S)-2-(2-Metoxi-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	455,37	1,08	LC11	A
936	[(S)-2-((S)-1-Hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	483,43	1,09	LC11	A
937	[(S)-2-((S)-2-Metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	469,24	1,1	LC11	A

Ejemplo	Nombre del compuesto	m/z (1)	Tr (min)	Método de LC/ MS	Actividad (2)
938	((S)-2-{[(S)-1-(Tetrahidro-furan-2-il)metil]-carbamoil}-1-o-tolil-etil)-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	481,25	1,1	LC11	A
939	[(S)-2-((R)-1,2-Dimetil-propilcarbamoil)-1-o-tolil-etil]-amida del ácido 1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carboxílico	467,23	1,09	LC11	A

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

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

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

Datos de ^{1}H RMN ejemplares de los compuestos de ejemplo

Ejemplo 3

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

Ejemplo 7

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

Ejemplo 129

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

7,1 (m, 3H); 7,4 (m, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,6 (m, 2H); 8,65 (d, 1H)

Ejemplo 523

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

Ejemplo 524

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

Ejemplo 534

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

Ejemplo 548

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

Ejemplo 564

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

Ejemplo 585

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

Ejemplo 597

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

Ejemplo 603

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

Ejemplo 607

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

Ejemplo 618

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

Ejemplo 672

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

6,2 (s, 1H); 6,7 (m, 2H); 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,55 (m, 2H); 8,55 (d, 1H)

Ejemplo 680

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

Ejemplo 682

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

Ejemplo 684

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

Ejemplo 690

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

Ejemplo 700

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

Ejemplo 744

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

Ejemplo 751

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

Ejemplo 757

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

Ejemplo 758

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

Ejemplo 759

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

Ejemplo 762

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

Ensayos farmacológicos

a) Actividad Inhibidora de Catepsina A

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

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

Después se separaron el sustrato no escindido y el producto por una electroforesis capilar de microfluidos en un LabChip® 3000 Drug Discovery System (12-Sipper-Chip; Caliper Life Sciences) y se cuantificaron por la determinación de

las áreas de los picos respectivas. La renovación del sustrato se calculó dividiendo el área del pico de producto por la suma de las áreas de los picos de sustrato y producto, y por lo tanto se cuantifica la actividad de la enzima y el efecto inhibidor del compuesto de ensayo. A partir del porcentaje de inhibición de la actividad de la catepsina A observado con el compuesto de ensayo a varias concentraciones, se calculó la concentración inhibidora CI_{50}, es decir la conversión que realiza una inhibición de 50% de la actividad enzimática. Los valores de CI_{50} de diversos compuestos de ejemplo se proporcionan en la Tabla 1, donde "A" significa un valor de CI_{50} menor de 0,1 μM, "B" significa un valor de CI_{50} entre 0,1 μM y 1 μM, y "C" significa un valor de CI_{50} entre 1 μM y 30 μM.

B) Actividad antihipertrófica y renoprotectora *in vivo*

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

se determinan el peso del corazón, el peso ventricular izquierdo y la relación de hidroxiprolina y prolina en los corazones resecados.

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

Ejemplo	Nombre del compuesto	CAT-A CI_{50} (uM)
129	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	0,041249
135	Ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	0,210567
221	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,322137
385	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,060742
418	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico	5,287222
441	Ácido 3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-3-[(5-hidrox-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,513333
443	Ácido 3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,220464
444	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,083052
445	Ácido (S)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-p-tolil-propiónico	0,129975
446	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,120455
447	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,114465

5

448	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,883729
449	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	0,175869
450	Ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,408735
451	Ácido 3-(2,5-difluoro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,232875
452	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,138677
453	Ácido 3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-propiónico	0,248853
454	Ácido (S)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	0,185593
455	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,154288
457	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	0,170335
458	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,2227
459	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	0,128099
460	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,117776
461	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,150702
462	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	0,080429
463	Ácido 3-(2-cloro-4-dimetilamino-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	11,052896
464	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	0,27418

465	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	0,738351
466	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,561884
467	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-trifluorometilsulfanil-fenil)-propiónico	2,24854
468	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,279829
469	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-propiónico	0,860051
470	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,398363
471	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	0,486287
472	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-difluoro-fenil)-propiónico	4,087942
473	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	1,726107
474	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,206959
475	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,136696
492	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,175259
493	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,245667
494	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,142178
495	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,213013
496	Ácido 3-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-3-[(5-hldroxl-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,166522

497	Ácido 3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,145434
498	3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,142545
499	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4- piridin-2-il-fenil)-propiónico; compuesto con ácido trifluoroacético	0,147004
500	Ácido 3-(2,5-dicloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,086296
502	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2,4-difluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,116138
503	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-propiónico	0,391391
504	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-propiónico	0,123363
505	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazoli-3-carbonil]-amino}-3-(4-morfolin-4-il-fenil)-propiónico	29,754902
506	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	0,05236
507	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,160998
508	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,136863
509	Ácido 3-(2-cloro-5-fluoro-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,100369
510	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(5-fluoro-2-metil-fenil)-propiónico	0,175019
511	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2,5-dicloro-fenil)-propiónico	0,101707
512	Ácido (S)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	0,155051

513	Ácido 3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	0.194548
514	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(3-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,303517
515	Ácido 3-{[1-(4-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	0,238394
516	Ácido 3-(3-fluoro-2-metil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,10191
525	Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	1,505027
526	Ácido (S)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	0,357948
527	Ácido 3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-piridin-2-il-fenil)-propiónico	0,152264
528	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(4-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,413048
545	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(3- metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	1,112898
546	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4- metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,532645
547	Ácido 3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	1,388069
548	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(2- metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	7,759644
549	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4- metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	13,812548
550	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	0,635486
551	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	0,352071
552	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	0,323441

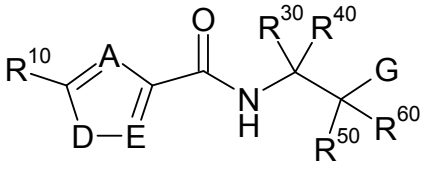
553	Ácido 3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,732366
554	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	1,843808
555	Ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,238578
556	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	8,652812
557	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	0,839178
558	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(3-metoxi-bifenil-4-il)-propiónico	0,699161
559	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-propiónico	0,731295
560	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico	7,623283
561	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-propiónico	0,265803
562	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-bifenil-3-il)-propiónico	4,493781
563	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)-propiónico	1,74027
564	Ácido 3-(2-fluoro-4-metil-fenil)-3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-propiónico	0,458522
565	Ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	5,022589
566	Ácido 3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico	2,986143
567	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-metoxi-2-trifluorometil-fenil)-propiónico	1,062689
568	Ácido 3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-propiónico acid	2,354354

745	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	0.004703
747	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	0,014724
748	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	0,002558
753	Ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,3449
758	Ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,01742
766	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	0,000692
768	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,00115
771	Ácido (S)-3-(4-fluoro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,00197
803	Ácido 3-ciclohexil-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico	0,0267
860	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico	0,0761
870	Ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hldroxl-2,3-dimetil- butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico	0,076

5

REIVINDICACIONES

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



I

en el que

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

D se elige entre la serie que consiste en N(R^2), O y S;

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

G se elige entre la serie que consiste en R^{71}-O-C(O)-, R^{72}-N(R^{73})-C(O)-, NC- y tetrazol-5-ilo;

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

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

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

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

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

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

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

R^{15} es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO- y alquil (C_1-C_6)-O-;

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

R^{30} se elige entre la serie que consiste en R^{31}, cicloalquilo (C_3-C_7), R^{32}-C_uH_{2u}- y Het^3-C_uH_{2u}-, donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0, 1, 2 y 3;

R^{31} es alquilo (C_1-C_{10}) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

R^{32} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), R^{33}, HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, R^{33}-O-, R^{33}-alquil (C_1-C_4)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$-, H_2N-, alquil (C_1-C_6)-NH-, di(alquil (C_1-C_6))N-, Het^1, alquil (C_1-C_4)-C(O)-NH-, Ar-C(O)-NH-, alquil (C_1-C_4)-$S(O)_2$-NH- y NC-;

R^{33} se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), HO-, alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$-, alquil (C_1-C_4)-NH-$S(O)_2$-, di(alquil (C_1-C_4))N-$S(O)_2$- y NC-;

R^{40} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_4);

o R^{30} y R^{40} juntos son $(CH_2)_x$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, donde x es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

R^{50} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), HO- y alquil

$(C_1$-$C_6)$-O-;

R^{60} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo $(C_1$-$C_6)$;

o R^{50} y R^{60} juntos son $(CH_2)_y$ que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes alquilo $(C_1$-$C_4)$ iguales o diferentes, donde y es un número entero elegido entre la serie que consiste en 2, 3, 4 y 5;

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

R^{72} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, alquilo $(C_1$-$C_6)$, cicloalquilo $(C_3$-$C_6)$, $–CH_2$-$(CH_2)_b$-cicloalquilo $(C_3$-$C_6)$, Het^4 y -$(CH_2)_b$-Het^4, donde el alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, HO-, HOOC-, alquil $(C_1$-$C_6)$-O- y alquil $(C_1$-$C_6)$-C(O)-O-, NC-, N(alquilo $(C_1$-$C_4))_2$ y b es 0, 1 ó 2;

R^{73} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo $(C_1$-$C_6)$;

o

R^{72} y R^{73} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo $(C_1$-$C_4)$, HO- y alquil $(C_1$-$C_4)$-O-;

Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo $(C_1$-$C_6)$, alquil $(C_1$-$C_6)$-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil $(C_1$-$C_6)$-$S(O)_m$-, H_2N-$S(O)_2$- y NC-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en

halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^2 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Het^3, independientemente de cualquier otro grupo Het^3, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

Het^4, independientemente de cualquier otro grupo Het^4, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende de uno a cuatro heteroátomos en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

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

3. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas

estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que D es $N(R^2)$.

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

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

D es $N(R^2)$;

E es N;

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);

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

5. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{10} es R^{11}-O-.

6. Un compuesto de la fórmula I, en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{30} es R^{32}-C_uH_{2u}- donde u es un número entero elegido entre la serie que consiste en 0 y 1.

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

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

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

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

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

R^{40} es hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno;

R^{60} es hidrógeno.

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

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

D es N(R^2);

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

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

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

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

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

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

O-;

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

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

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

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

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

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

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

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

R^{40} es hidrógeno;

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

R^{60} es hidrógeno;

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

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

Ar, independientemente de cualquier otro grupo Ar, se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo monocíclico, aromático, de 5 miembros o de 6 miembros, que comprende uno, dos o tres heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, donde el fenilo y el heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, -O-CH_2-O-, -O-CF_2-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 8 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO-, alquil (C_1-C_4)-O-, oxo y NC-;

Het^2 es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^2 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), HO- y alquil (C_1-C_4)-O-;

Het^3, independientemente de cualquier otro grupo Het^3, es un heterociclo monocíclico, saturado, de 4 miembros a 7 miembros, que comprende uno o dos heteroátomos iguales o diferentes en el anillo elegidos entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y está unido a través de un átomo de carbono del anillo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4) y oxo;

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s}, C_uH_{2u}, $(CH_2)_x$ y $(CH_2)_y$, independientemente

entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor;

9. Un compuesto de la fórmula I en cualquiera de sus formas estereoisoméricas o una mezcla de formas estereoisoméricas en cualquier relación, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

A es $C(R^1)$;

D es $N(R^2)$;

E es N;

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

R^1 se elige entre la serie que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo (C_1-C_4);

R^2 es Ar-C_sH_{2s}-, donde s es 0;

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

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

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

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

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

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

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

R^{40} es hidrógeno;

R^{50} es hidrógeno;

R^{60} es hidrógeno;

R^{71} se elige entre la serie que consiste en hidrógeno y alquilo (C_1-C_8) que está opcionalmente sustituido con un sustituyente elegidos entre la serie que consiste en alquil (C_1-C_6)-O- y alquil (C_1-C_6)-C(O)-O-;

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

Ar se elige entre la serie que consiste en fenilo y un heterociclo aromático de 6 miembros, que comprende uno o dos átomos de nitrógeno como heteroátomos en el anillo, donde el fenilo y el heterociclo están todos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-O-, alquil (C_1-C_6)-$S(O)_m$- y NC-;

Het^1, independientemente de cualquier otro grupo Het^1, es un heterociclo monocíclico, saturado o insaturado, de 4 miembros a 6 miembros, que comprende un átomo de nitrógeno a través del cual está unido Het^1 y opcionalmente un heteroátomo más en el anillo elegido entre la serie que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes elegidos entre la serie que consiste en flúor, alquilo (C_1-C_4), HO- y oxo;

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

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

donde todos los grupos alquilo, C_sH_{2s} y C_uH_{2u}, independientemente entre sí, e independientemente de cualquier otro sustituyente, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes flúor.

10. Un compuesto de la fórmula I, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, elegido entre

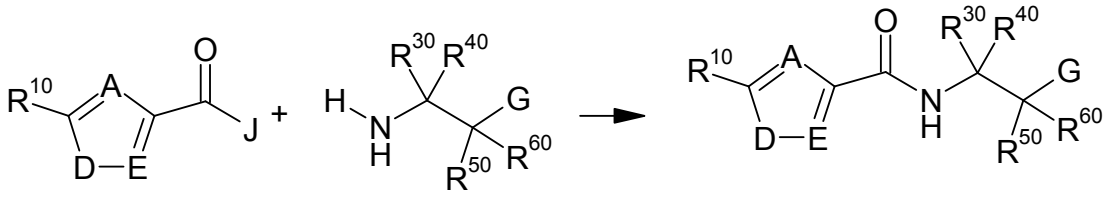
ácido 3-[(5-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-3-(4-metoxi-fenil)-propiónico,

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

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

amino}-3-o-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
ácido (S)-3-{[5-(2-ciclopropil-2-hidroxi-propoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
ácido (S)-3-(2,4-dicloro-fenil)-3-{[5-(2-etil-2-hidroxi-butoxi)-1-(2-fluoro-fenil)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-o-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
ácido (S)-3-(2-cloro-fenil)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-propiónico,
ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-{[1-(2-fluoro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-2,3,3-trimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-p-tolil-propiónico,
ácido (S)-3-{[5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
ácido (S)-3-{[5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico,
ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((R)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico, y
ácido (S)-3-{[1-(2-cloro-fenil)-5-((S)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butoxi)-1H-pirazol-3-carbonil]-amino}-3-fenil-propiónico.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III,



II III I

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

12. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, para su uso como un producto farmacéutico.

13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera o más de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

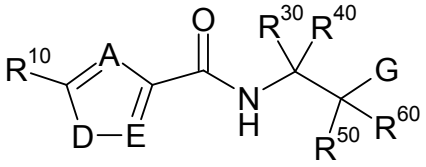
14. Uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo o un solvato fisiológicamente aceptable de cualquiera de ellos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo izquierdo, hipertrofia cardiaca, enfermedades cardiacas valvulares, hipertensión,

aterosclerosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, reestenosis, trastornos de permeabilidad vascular, tratamiento de edema, trombosis, artritis reumatoide, osteoartritis, insuficiencia renal, fibrosis quística, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, enfermedades inmunológicas, complicaciones diabéticas, enfermedades fibróticas, dolor, lesión de isquemia o reperfusión o enfermedades neurodegenerativas, o para cardioprotección o renoprotección o como un diurético (tratamiento individual o junto con diuréticos establecidos)

Resumen

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

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



I

en la que A, D, E, G, R^{10}, R^{30}, R^{40}, R^{50} y R^{60} tienen los significados indicados en las reivindicaciones, que son compuestos farmacéuticos activos valiosos. Son inhibidores de la proteasa catepsina A, y son útiles, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades tales como aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o enfermedades inflamatorias. La invención se refiere además a procedimientos para preparar los compuestos de la fórmula I, a su uso y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.