

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

COMPLERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-052699- -00004-0000

Fecha: 2008-12-15 15:59:40 Dep: 07-052699-00004-0000
Ej: 11 PATENTE (YII) Dep: 07-052699-00004-0000
Art: 029 COTINFORMACION Ej: 11

Re: P1.-ARENA PHARMACEUTICALS, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE 3-FENIL-PIRAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT_{2A} DE LA SEROTONINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ÉSTE".-Clase C07D 231/16.-Expediente número 07-052.699.-

1. Me refiero a mi memorial de 8 de Julio de 2008.

2. Debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante realizar modificaciones voluntarias sobre la solicitud presentada con el fin de corregir errores involuntarios cometidos dentro de dicha solicitud.

Me permito muy atentamente señalar que dichas modificaciones no se constituyen de forma alguna en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están enmendando errores materiales que le restan claridad a la solicitud.

3. Modificaciones al Capítulo Descriptivo

Dentro del capítulo descriptivo se presenta una incongruencia con los significados del sustituyente R₄, toda vez que se señala "*R₄ es heterobiciclo, heterociclo, o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo,...*" y más adelante "*en donde cada C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxilo...*", lo que claramente es un error tipográfico, que le resta claridad al texto.

Por lo tanto, se ha corregido dicho error, de tal forma que la descripción siempre haga referencia a "**C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo**", cuando se mencione los posibles sustituyentes sobre R₄.

Dicha corrección se ha realizado en las páginas 3, 16, 19, 20, 24 y 25 de la descripción.

Por otro lado, se ha eliminado dentro del texto el conector "y" innecesario entre los grupos: "**C(=O)CH₃, C(=O)OCH₂-fenil**", en las páginas 21, 26, 27 y 28 de la descripción de la presente solicitud.

Por último se han corregido las figura Ig, Ii, Ii' y la tabla 2 las cuales habían quedado incompletas en el texto presentado.

4. Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.

Adicionalmente, dentro del capítulo reivindicatorio se ha realizado la misma corrección expuesta anteriormente para el capítulo descriptivo, de manera tal que sea congruente la referencia a los sustituyentes sobre el grupo R₄.

Dicha corrección se ha realizado en las reivindicaciones **1, 12, 22 y 23**.

Adicionalmente, se ha eliminado el conector "y" innecesario, de la línea 12 de la reivindicación **13**.

Para finalizar, atentamente me permito manifestar que las anteriores modificaciones **no amplían** de ninguna manera el alcance de la presente solicitud, toda vez que se están corrigiendo errores que restaban claridad al texto.

5. Anexos me permito presentar:

- (a) Formulario único de modificaciones y correcciones;
- (b) Recibo No. 08-93,256, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificación;
- (c) Copia del capítulo descriptivo donde se ha realizado la corrección antes discutida; y



439

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

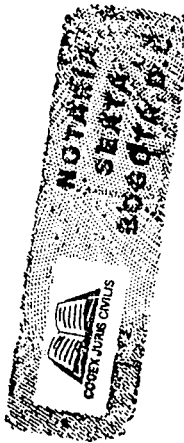
- (d) Copia de las páginas 118 a 131 que corresponden al nuevo capítulo reivindicatorio que consta de **37** reivindicaciones, en el cual se han realizado las modificaciones mencionadas anteriormente.

6. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 12 Dic 2008
Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparcio(eron)

Alicia Lloreda Ricaurte

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
39.690.713
Y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



AT 00 00 00 00 00 00 00 00
JANUARY 1978
JANUARY 1978
JANUARY 1978
JANUARY 1978
JANUARY 1978
JANUARY 1978

[illegible]



Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material. ☒ Modificación a una Solicitud.		
2 SOLICITANTE	Nombre: ARENA PHARMACEUTICALS, INC., sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive San Diego, California 92121, Estados Unidos de América. Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América.	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDATA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 5° Piso Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____ TP _____
4 Número de expediente: 07-052.699		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada Modificación a la Descripción y capítulo Reivindicatorio en la solicitud de patente de invención arriba referida.		
6 Comprobante de pago No. 08-93,256 Fecha Diciembre 1 de 2008		
7 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.		
8 NOMBRE ALICIA LLOREDATA RICAURTE FIRMA C.C. 39.690.713 53.215		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 93,256
FECHA : DICIEMBRE 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134623	01/12/2008	1,510,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DERIVADOS DE 3-FENIL-PIRAZOL

COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT_{2A} DE LA SEROTONINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ÉSTE

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con ciertos derivados del 3-fenil-pirazol de Fórmula (Ia) y sus composiciones farmacéuticas que modulan la actividad del receptor 5-HT_{2A} de la serotonina. Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas están dirigidos hacia métodos que son útiles en el tratamiento de la agregación plaquetaria, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, reducción del riesgo de formación de coágulos sanguíneos, asma o sus síntomas, agitación o uno de sus síntomas, trastornos de la conducta, psicosis farmacógena, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o psicosis sin especificación, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia sin especificación y trastornos relacionados, trastornos del sueño, trastornos relacionados con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva y semejantes.

La presente invención también se relaciona con los métodos para tratar trastornos originados por el receptor 5-HT_{2A} de la serotonina en combinación con otros agentes farmacéuticos administrados por separado o juntos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Receptores acoplados a la proteína G

Los receptores acoplados a la proteína G comparten un motivo estructural común. Todos estos receptores tienen siete secuencias de 22 a 24 aminoácidos hidrofóbicos que forman siete alfa-hélices, en donde cada una abarca el ancho de la membrana. Las hélices transmembranas están unidas por cadenas de aminoácidos con un lazo más grande entre la cuarta y la quinta hélice transmembrana en el lado extracelular de la membrana. Otro lazo más grande, compuesto principalmente de aminoácidos hidrofílicos, une la quinta y la sexta hélice transmembrana en el lado intracelular de la membrana. El extremo C terminal del receptor está en el espacio intracelular y el extremo N terminal está en el espacio extracelular. Se piensa que el lazo que une la hélice cinco y la seis, junto con el extremo C terminal, interactúan con la proteína G. Actualmente, las proteínas G que se han identificado son Gq, Gs, Gi y Go.

En condiciones fisiológicas, los receptores acoplados a la proteína G están en la membrana celular en un equilibrio entre dos estados o conformaciones diferentes: hay un estado "inactivo" y un estado "activo". Un receptor en estado inactivo no es capaz de unirse a la vía de transducción intracelular para producir una respuesta biológica. Cuando la conformación del receptor cambia y adopta el estado activo, se permite la unión a la vía de transducción y se produce una respuesta biológica.

Un receptor puede estabilizarse en estado activo mediante un ligando endógeno o un ligando exógeno agonista. Se han hecho descubrimientos recientes que incluyen, entre otros, las modificaciones en la secuencia aminoacídica del receptor para permitir que otras moléculas que no son ligandos estabilicen la conformación en estado activo. Estos medios eficazmente estabilizan el receptor en estado activo al simular el efecto de un ligando que se une al receptor. La estabilización independiente de ligandos se denomina "activación constitutiva del receptor".

Receptores de la serotonina

Los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) son una clase importante de receptores acoplados a la proteína G. Se cree que la serotonina tiene un papel en los procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria, el sueño, termorregulación, el humor, actividad motora, dolor, conducta sexual y agresiva, apetito, regulación neurodegenerativa y ritmos biológicos. No sorprende que la serotonina esté vinculada a condiciones fisiopatológicas tales como la ansiedad, depresión, trastornos obsesivo-compulsivos, esquizofrenia, suicidio, autismo, migraña, emesis, alcoholismo, y trastornos neurodegenerativos. Con respecto a los tratamientos antipsicóticos enfocados en los receptores de la serotonina, estos tipos de medicamentos generalmente se pueden dividir en dos clases: los "típicos" y los "atípicos". Ambos tienen efectos antipsicóticos pero los típicos tienen efectos secundarios motores concomitantes (síndromes extrapiramidales, p. ej., chasquear la boca, movimientos linguales, movimientos locomotores, etc.). Se cree que dichos efectos secundarios están asociados con la interacción entre los compuestos y otros receptores tales como el receptor D₂ de dopamina humano en la vía entre

la sustancia nigra y el cuerpo estriado. Por lo tanto, se prefiere el tratamiento atípico. Se considera que el haloperidol es un antipsicótico típico y la clozapina se considera un antipsicótico atípico.

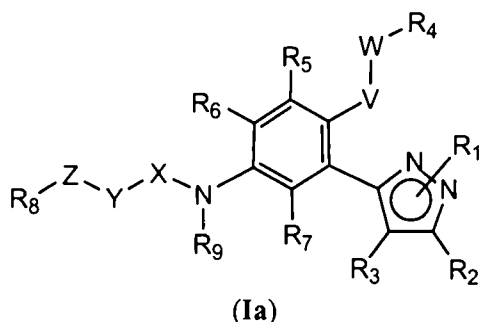
Los receptores de la serotonina se dividen en siete subfamilias, denominadas 5-HT₁ a 5-HT₇, inclusive. Estas subfamilias a su vez se dividen en subtipos. Por ejemplo, la subfamilia 5-HT₂ se divide en tres subtipos de receptores: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, y 5-HT_{2C}. El receptor 5-HT_{2C} humano se aisló y se clonó por primera vez en 1987, y el receptor 5-HT_{2A} humano se aisló y se clonó por primera vez en 1990. Se piensa que estos dos receptores son el sitio de acción de las drogas alucinógenas. Además, se cree que los antagonistas a los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} son útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad, psicosis, y trastornos de la alimentación.

La Patente de EE.UU. No. 4,985,352 describe el aislamiento, la caracterización y la expresión de un clon funcional de ADNc que codifica todo el receptor 5-HT_{1C} humano (denominado actualmente el receptor 5-HT_{2C}). La Patente de EE.UU. No. 5,661,024 y la Patente de EE.UU. No. 6,541,209 describen el aislamiento, la caracterización y la expresión de un clon funcional de ADNc que codifica todo el receptor 5-HT_{2A} humano.

Se ha informado que hay mutaciones de las formas endógenas de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} en la rata, que llevan a una activación constitutiva de estos receptores (5-HT_{2A}: Casey, C. y col. (1996) *Society for Neuroscience Abstracts*, 22:699.10, de aquí en adelante "Casey"; 5-HT_{2C}: Herrick-Davis, K., y Teitler, M. (1996) *Society for Neuroscience Abstracts*, 22:699.18, de aquí en adelante "Herrick-Davis 1"; y Herrick-Davis, K. y col. (1997) *J. Neurochemistry* 69(3): 1138, de aquí en adelante "Herrick-Davis-2"). Casey describe una mutación del residuo cisteína en la posición 322 del receptor 5-HT_{2A} de rata, a lisina (C322K), glutamina (C322Q) y arginina (C322R) que aparentemente llevó a una activación constitutiva. Herrick-Davis 1 y Herrick-Davis 2 describen mutaciones del residuo serina en la posición 312 del receptor 5-HT_{2C} de rata, a fenilalanina (S312F) y lisina (S312K), que aparentemente llevaron a una activación constitutiva.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados del 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto;

en donde:

V es O, S, S(=O), S(=O)₂ o NR₁₀;

W es C₁₋₄ alquileo opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₃ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, carboxilo, ciano, C₁₋₃ haloalquilo, halógeno y oxo; o W está ausente;

X es C(=O), C(=S) o está ausente;

Y es O, NR₁₁ o está ausente;

Z es C₁₋₄ alquileo, o C₃₋₆ cicloalquileo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₃ alquilo, C₁₋₄ alcoxilo, carboxilo, ciano, C₁₋₃ haloalquilo, halógeno, hidroxilo, y oxo; o Z está ausente;

R₁ se selecciona del grupo integrado por H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno, C₂₋₆ alquino y C₃₋₇ cicloalquilo;

R₂ se selecciona del grupo integrado por H, C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ aciloxilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilureilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, C₂₋₈ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, hidroxilo, tiol, nitro y sulfonamida;

R₃ se selecciona del grupo integrado por H, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, halógeno, heteroarilo y fenilo; y en donde cada grupo C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₃₋₇ cicloalquilo, heteroarilo y fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, hidroxilo, nitro y sulfonamida;

R₄ es heterobiciclo, heterociclo, o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilamino, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilcarbonilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, heteroarilo, hidroxilo, nitro, fenilo y sulfonamida; en donde cada C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ alquilo, C₁₋₅ acilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxilo, C₁₋₄ haloalquilo, hidroxilo y fenilo;

R₅, R₆, y R₇ se seleccionan independientemente del grupo integrado por H, C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilureilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquilimino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, C₂₋₈ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, heterociclo, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxilo y fenilo;

R₈ es C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, arilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilureilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquilimino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, C₂₋₈ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, heterociclo, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxilo y fenilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con dicho arilo o dicho heteroarilo forman un C₅₋₇ cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F, Cl o Br; y en donde cada C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilimino, C₂₋₈ dialquilamino, heterociclo, y fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilureilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, hidroxilo, tiol y nitro, y R₉, R₁₀, y R₁₁ son cada uno independientemente H o C₁₋₈ alquilo;

siempre que el compuesto no sea N-[4-oxiranilmetoxi-3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida.

Un aspecto de la presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para modular la actividad de un receptor 5-HT_{2A} de la serotonina poniendo el receptor en contacto con un compuesto según cualquiera de las representaciones descritas en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar un trastorno originado por 5-HT_{2A} en un individuo, que comprende administrarle a dicho individuo que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar la agregación plaquetaria en un individuo que comprende administrarle al individuo que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas. Se entiende que el tratamiento de la agregación plaquetaria se refiere a cualquier reducción de la agregación plaquetaria que produce un mejoramiento de una afección fisiopatológica asociada con la agregación plaquetaria.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar una o más afecciones asociadas con la agregación plaquetaria en un individuo que comprende administrarle al individuo que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar un trastorno originado por 5-HT_{2A} seleccionado del grupo integrado por arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular y fibrilación auricular en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para la reducción del riesgo de formación de coágulos sanguíneos en una persona que se ha sometido a angioplastia o cirugía de derivación aortocoronaria (bypass) comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para la reducción del riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufra de fibrilación auricular, que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar el asma en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar un síntoma de asma en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar la agitación o uno de sus síntomas en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas. En algunas representaciones, el individuo es un anciano con las facultades cognitivas intactas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar la agitación o uno de sus síntomas en un individuo que sufra de demencia, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas. En algunas representaciones, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. En algunas representaciones, la demencia es enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington. En algunas representaciones, la demencia se debe a enfermedades que afectan los vasos sanguíneos. En algunas representaciones, la demencia se debe a un accidente cerebrovascular o a infartos múltiples.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar un individuo que sufre de por lo menos una de las indicaciones seleccionadas entre el grupo integrado por trastorno de la conducta, psicosis farmacógena, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o sin especificación,

trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica y esquizofrenia sin especificación que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor D₂ de la dopamina y un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas. En algunas representaciones, el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar un individuo con autismo infantil, corea de Huntington o náusea y vómitos debidos a quimioterapia o anticuerpos quimioterapéuticos que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor D₂ de la dopamina y un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas. En algunas representaciones, el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar la esquizofrenia en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor D₂ de la dopamina y un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas. En algunas representaciones, el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia provocados por la administración del haloperidol a un individuo que sufre de esquizofrenia, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas. En algunas representaciones, el antagonista del receptor D₂ de la dopamina o haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en formas posológicas diferentes. En algunas representaciones, el antagonista del receptor D₂ de la dopamina o haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en una sola forma posológica.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar un trastorno del sueño en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas. En algunas representaciones, el trastorno del sueño es una disomnia. En algunas representaciones, la disomnia se selecciona del grupo integrado por el insomnio fisiopsicológico, mala percepción del estado de sueño, el insomnio idiopático, el síndrome de apnea obstructiva durante el sueño, el síndrome de apnea central durante el sueño, el síndrome de hipoventilación alveolar central, trastorno de movimiento periódico de las extremidades, el síndrome de piernas intranquilas, la higiene inadecuada del sueño, trastorno de sueño ambiental, insomnio por altura, trastorno del sueño por problemas de ajuste, el síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño por fijación de límites, trastorno de asociación vinculado al inicio del sueño, síndrome de comer o beber durante la noche, trastorno del sueño dependiente de hipnóticos, trastorno del sueño dependiente de estimulantes, trastorno del sueño dependiente del alcohol, trastorno del sueño provocado por toxinas, síndrome de cambio de huso horario (jet lag), trastorno del sueño por turnos de trabajo, patrón irregular de sueño y vigilia, síndrome de fase de sueño retrasada, síndrome de fase de sueño avanzada y trastorno del sueño y vigilia no permanente. En algunas representaciones, el trastorno del sueño es una parasomnia. En algunas representaciones, la parasomnia se selecciona del grupo integrado por confusión al despertar, sonambulismo y terrores nocturnos, trastorno de movimiento rítmico, inicios de sueño, hablar dormido y calambres nocturnos en las piernas. En algunas representaciones, el trastorno del sueño se asocia con un trastorno médico o psiquiátrico. En algunas representaciones, el trastorno médico o psiquiátrico se selecciona del grupo integrado por psicosis, trastornos del humor, trastornos de ansiedad, trastornos por pánico, alcoholismo, trastornos cerebrales degenerativos, demencia, parkinsonismo, insomnio familiar letal, epilepsia relacionada con el sueño, estado epiléptico eléctrico del sueño, dolores de cabeza relacionados con el sueño, enfermedad del sueño, isquemia cardíaca nocturna, enfermedad pulmonar por obstrucción crónica, asma relacionada al sueño, reflujo gastroesofágico relacionado al sueño, enfermedad de úlcera péptica, síndrome de fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoidea, fibromialgia y trastorno del sueño postquirúrgico.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este

documento o una de sus composiciones farmacéuticas. En algunas representaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es neuropatía periférica diabética. En algunas representaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es nefropatía diabética. En algunas representaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es retinopatía diabética.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas. En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento padece un trastorno linfoproliferativo. En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento tiene carcinomatosis. En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento está inmunodeprimido. En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento está infectado con VIH. En algunas representaciones, la persona infectada con VIH tiene un recuento de células CD4+ $\leq 200/\text{mm}^3$. En algunas representaciones, la persona infectada con VIH tiene SIDA. En algunas representaciones, la persona infectada con VIH tiene complejo relacionado con el SIDA (ARC). En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento se está sometiendo a terapia inmunosupresora. En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento se está sometiendo a terapia inmunosupresora después de un trasplante de órgano.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar la hipertensión en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar el dolor en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención abarca procedimientos para preparar una composición que comprenden la mezcla de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A}.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es la agregación plaquetaria.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de una o más afecciones asociadas con la agregación plaquetaria.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno se selecciona del grupo integrado por arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular y fibrilación auricular.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es la formación de un coágulo de sangre en un individuo que se ha sometido a angioplastia o a cirugía de derivación aortocoronaria (bypass).

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es la formación de un coágulo de sangre en un individuo que sufre de fibrilación auricular.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno del sueño, tales como los que se divulgan en este documento.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de una disomnia.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de una parasomnia.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es asma.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es un síntoma del asma.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es agitación o uno de sus síntomas en un individuo. En algunas representaciones el individuo es un anciano con las facultades cognitivas intactas.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es agitación o uno de sus síntomas en un individuo que sufre de demencia. En algunas representaciones la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. En algunas representaciones la demencia es enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, o enfermedad de Huntington. En algunas representaciones la demencia se debe a enfermedades que afectan los vasos sanguíneos. En algunas representaciones la demencia se debe a accidente cerebral o a infartos múltiples.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} que además comprende un antagonista de receptor D₂ de la dopamina en donde el trastorno se selecciona del grupo integrado por un trastorno de la conducta, psicosis farmacógena, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o sin especificación, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica y esquizofrenia sin especificación. En algunas representaciones el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} que además comprende un antagonista del receptor D₂ de la dopamina en donde el trastorno es autismo infantil, corea de Huntington, o náusea y vómitos debidos a quimioterapia o anticuerpos quimioterapéuticos. En algunas representaciones el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} que además comprende un antagonista del receptor D₂ de la dopamina en donde el trastorno es esquizofrenia. En algunas representaciones el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es un síntoma negativo o síntomas negativos de la esquizofrenia provocados por la administración de haloperidol.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en formas posológicas diferentes.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en una sola forma posológica.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de la hipertensión.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento del dolor.

Un aspecto de la presente invención corresponde a compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método de tratamiento del organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención corresponde a compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método para el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A}, tal como se describen en este documento, en el organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención corresponde a compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño, tal como se describen en este documento, en el organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención corresponde a compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método para el tratamiento de la agregación plaquetaria en el organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención corresponde a compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método para el tratamiento de una o más condiciones asociadas con la agregación plaquetaria en el organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención corresponde a compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en el organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención corresponde a compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método de tratamiento de la hipertensión en el organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención corresponde a compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método de tratamiento del dolor en el organismo humano o animal mediante terapia.

Estos aspectos y otros de la invención divulgada en este documento se presentarán en más detalle en el resto de esta patente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

La **Figura 2** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de compuestos intermedios de la presente invención en donde "V" es oxígeno. La Figura 2 muestra un método general de acoplamiento entre un ácido pirazol borónico y un haluro de fenilo que usa métodos de acoplamiento conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de Suzuki, y semejantes. La Figura 2 además muestra el uso de grupos protectores ortogonales para el oxígeno (V = O) y el nitrógeno. Después de la reacción de acoplamiento, el grupo protector del fenol se elimina y se pueden introducir una variedad de grupos -W-R₄. Posteriormente, el grupo protector alquil-amida se puede hidrolizar, produciéndose el intermediario amina de la presente invención.

La **Figura 3** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de compuestos intermedios de la presente invención. La Figura 3 muestra un método general de acoplamiento entre un ácido pirazol-3-il-borónico 2-sustituido y un triflato de arilo; se entiende que también se pueden usar métodos de acoplamiento similares, conocidos en la técnica, y se puede usar un haluro, tal como I, Br o Cl, en vez del triflato.

La **Figura 4** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de compuestos intermedios de la presente invención. La Figura 4 muestra la reacción general de las hidrazinas con cromen-4-onas sustituidas para preparar ciertos 2-(pirazol-3-il)-fenoles. Además se muestran en la Figura 4 las reacciones de alquilación generales para introducir el grupo W-R₄.

La **Figura 5** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de compuestos intermedios de la presente invención. La Figura 5 ilustra los métodos generales para introducir diversos halógenos en los compuestos de la invención.

Se entiende que estas reacciones de halógenoación también se pueden efectuar más adelante en la síntesis, por ejemplo como el último paso.

La **Figura 6** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de compuestos intermedios de la presente invención. La Figura 6 muestra las reacciones generales, tales como las reacciones de alquilación y las reacciones del tipo Mitsunobu, para introducir el grupo W-R₄.

La **Figura 7** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la presente invención. La Figura 7 muestra las reacciones generales de acoplamiento del intermediario anilina con diversos electrófilos, tales como ácidos carboxílicos, haluros de acilo, isocianatos, isotiocianatos, haloformatos y semejantes.

La **Figura 8** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de intermediarios y compuestos de la presente invención.

La **Figura 9** muestra la reacción general para la preparación de diaril-aminas y heteroaril-aril-aminas. La Figura 9 ilustra el acoplamiento del intermediario anilina con el heteroaril-halógeno o aril-halógeno, obteniéndose las diaril-aminas y heteroaril-aril-aminas de la presente invención.

La **Figura 10** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la invención en donde el grupo W-R₄ se introduce en el último o los últimos pasos. La Figura 10 muestra las reacciones generales, tales como las reacciones de alquilación y de tipo Mitsunobu, para introducir el grupo W-R₄.

La **Figura 11** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la invención en donde V es S o NR₁₀ y el grupo W-R₄ se introduce en el último o los últimos pasos. La Figura 11 muestra las reacciones generales, tales como las reacciones de alquilación, para introducir el grupo W-R₄ en donde V es S o NR₁₀.

La **Figura 12** muestra el esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la invención en donde V es S(O) o S(O)₂.

DEFINICIONES

La literatura científica que se refiere a los receptores ha adoptado diversos términos para denominar ligandos que tienen distintos efectos sobre los receptores. Para una mayor claridad y uniformidad, se usarán las siguientes definiciones en todo este documento de patente.

AGONISTAS significa grupos que interactúan con el receptor y lo activan, tal como el receptor 5-HT_{2A}, e inician una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor. Por ejemplo, los grupos que activan una respuesta intracelular al unirse con el receptor, o aumentan la unión de GTP a las membranas.

El término **ANTAGONISTAS** significa grupos que se unen competitivamente al receptor en el mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y por lo tanto pueden inhibir la respuesta intracelular generada por agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen la respuesta intracelular basal en ausencia de un agonista o agonista parcial.

GRUPO O RADICAL QUÍMICO:

El término "**C₁₋₆ acilo**" indica un radical C₁₋₆ alquilo unido a un carbonilo en donde la definición de alquilo es igual a la usada en este documento. Por ejemplo: acetilo, propionilo, *n*-butanoilo, *iso*-butanoilo, *sec*-butanoilo, *t*-butanoilo (es decir, pivaloilo), pentanoilo y semejantes, entre otros.

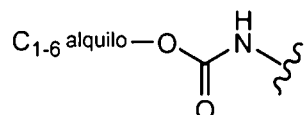
El término "**C₁₋₁₂ aciloxilo**" indica un radical acilo unido a un átomo de oxígeno en donde el acilo tiene la misma definición que se describe en este documento; algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₁₋₁₁ aciloxilo, algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₁₋₁₀ aciloxilo, algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₁₋₈ aciloxilo, algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₁₋₆ aciloxilo, algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₁₋₅ aciloxilo, algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₁₋₄ aciloxilo, algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₁₀₋₁₂ aciloxilo, algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₈₋₁₀ aciloxilo. Por ejemplo: acetiloxilo, propioniloxilo, butanoiloxilo, *iso*-butanoiloxilo, *sec*-butanoiloxilo, *t*-butanoiloxilo, pentanoiloxilo, hexanoiloxilo, heptanoiloxilo, octanoiloxilo, nonanoiloxilo, decanoiloxilo, undecanoiloxilo, dodecanoiloxilo, tridecanoiloxilo y semejantes, entre otros.

El término "**C₂₋₆ alquenilo**" indica un radical que contiene 2 a 6 carbonos en donde existe por lo menos un enlace carbono-carbono doble; algunas representaciones son de 2 a 4 carbonos, algunas representaciones son

de 2 a 3 carbonos, y algunas representaciones tienen 2 carbonos. Se incluyen los isómeros *E* y *Z* en el término “alquenilo.” Además, el término “alquenilo” incluye di-alquenilos y tri-alquenilos. Por lo tanto, si hay más de un doble enlace, entonces dichos enlaces pueden ser todos *E* o *Z* o mezclas de *E* y *Z*. Los ejemplos de un alquenilo incluyen vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2,4-hexadienilo y semejantes.

El término “C₁₋₆ alcoxilo” tal como se usa en este documento indica un radical alquilo, como se define en este documento, unido directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, *iso*-propoxilo, *n*-butoxilo, *t*-butoxilo, *iso*-butoxilo, *sec*-butoxilo y semejantes.

El término “C₁₋₆ alcóxicarbonilamino” indica el grupo representado por la fórmula:



en donde C₁₋₆ alquilo tiene la misma definición usada en este documento. Los ejemplos de C₁₋₆ alcóxicarbonilamino incluyen metóxicarbonilamino, etóxicarbonilamino, isopropóxicarbonilamino, propóxicarbonilamino, *ter*-butoxicarbonilamino, butóxicarbonilamino, y semejantes.

El término “C₁₋₈ alquilo” indica un radical de cadena hidrocarbonada recta o ramificada que contiene 1 a 8 carbonos; algunas representaciones tienen 1 a 6 carbonos, algunas representaciones tienen 1 a 4 carbonos, algunas representaciones tienen 1 a 3 carbonos, y algunas representaciones tienen 1 ó 2 carbonos. Los ejemplos de un alquilo incluyen, entre otros, los siguientes: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, pentilo, *iso*-pentilo, *t*-pentilo, *neo*-pentilo, 1-metilbutilo [es decir, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-metilbutilo [es decir, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], *n*-hexilo y semejantes.

El término “C₁₋₆ alquilcarboxamido” o “C₁₋₆ alquilcarboxamida” indica un grupo C₁₋₆ alquilo único unido al nitrógeno de un grupo amida, en donde el alquilo tiene la misma definición usada en este documento. El C₁₋₆ alquilcarboxamido puede representarse de la siguiente forma:



Los ejemplos incluyen, entre otros, los siguientes: *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-*n*-propilcarboxamida, *N*-*iso*-propilcarboxamida, *N*-*n*-butilcarboxamida, *N*-*sec*-butilcarboxamida, *N*-*iso*-butilcarboxamida, *N*-*t*-butilcarboxamida y semejantes.

El término “C₁₋₄ alquilenilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado C₁₋₄ divalente recto que contiene 1 a 4 carbonos; algunas representaciones tienen 1 a 3 carbonos, algunas representaciones tienen 1 a 2 carbonos. En algunas representaciones alquilenilo se refiere a, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y semejantes.

El término “C₁₋₆ alquilsulfinilo” indica un radical C₁₋₆ alquilo unido a un radical sulfóxido de fórmula: -S(O)- en donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en este documento. Los ejemplos incluyen, entre otros, los siguientes: metilsulfinilo, etilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, *iso*-propilsulfinilo, *n*-butilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo, *iso*-butilsulfinilo, *t*-butilsulfinilo y semejantes.

El término “C₁₋₆ alquilsulfonamida” se refiere a los grupos que se muestran a continuación:



en donde C₁₋₆ alquilo tiene la misma definición que se describe en este documento.

El término “C₁₋₆ alquilsulfonilo” indica un radical C₁₋₆ alquilo unido a un radical sulfona de fórmula: -S(O)₂- en donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en este documento. Los ejemplos incluyen, entre otros, los siguientes: metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *t*-butilsulfonilo y semejantes.

El término “C₁₋₆ alquiltio” indica un radical C₁₋₆ alquilo unido a un sulfuro de fórmula: -S- en donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en este documento. Los ejemplos incluyen los siguientes,

sin limitarse a éstos: metilsulfanilo (es decir, $\text{CH}_3\text{S}-$), etilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, *iso*-propilsulfanilo, *n*-butilsulfanilo, *sec*-butilsulfanilo, *iso*-butilsulfanilo, *t*-butilsulfanilo, y semejantes.

El término "**C₁₋₆ alquiltiocarboxamida**" indica tioamidas de las siguientes fórmulas:



en donde C₁₋₆ alquilo tiene la misma definición que se describe en este documento.

El término "**C₁₋₆ alquilureilo**" indica el grupo de fórmula: $-\text{NC}(\text{O})\text{N}-$ en donde un solo nitrógeno o ambos están sustituidos con el mismo grupo o distinto grupo C₁₋₆ alquilo en donde el alquilo tiene la misma definición que se describe en este documento. Los ejemplos de un alquilureilo incluyen, entre otros, los siguientes: $\text{CH}_3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{NH}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NCH}_3-$ y semejantes.

El término "**C₂₋₆ alquinilo**" indica un radical que contiene 2 a 6 carbonos y por lo menos un enlace triple carbono-carbono; algunas representaciones tienen 2 a 4 carbonos, algunas representaciones tienen 2 a 3 carbonos, y algunas representaciones tienen 2 carbonos. Los ejemplos de un alquinilo incluyen, entre otros, los siguientes: etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y semejantes. El término "**alquinilo**" incluye di-inilos y tri-inilos.

El término "**amino**" indica el grupo $-\text{NH}_2$.

El término "**C₁₋₆ alquilamino**" indica un radical alquilo unido a un radical amino en donde el radical alquilo tiene el mismo significado que se describe en este documento. Por ejemplo: metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *iso*-propilamino, *n*-butilamino, *sec*-butilamino, *iso*-butilamino, *t*-butilamino y semejantes, entre otros. Algunas representaciones son "**C₁₋₂ alquilamino**".

El término "**arilo**" indica un radical de anillo aromático que contiene 6 a 10 carbonos en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término "**arilalquilo**" define a un C₁₋₄ alquileo, tal como $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y semejantes, que está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de un "arilalquilo" incluyen bencilo, feniletieno y semejantes.

El término "**arilcarboxamido**" indica un grupo arilo único unido al nitrógeno de un grupo amida, en donde el arilo tiene la definición dada en este documento. El ejemplo es *N*-fenilcarboxamida.

El término "**arilureilo**" indica el grupo $-\text{NC}(\text{O})\text{N}-$ en donde uno de los nitrógenos está sustituido con un arilo.

El término "**bencilo**" indica el grupo $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

El término "**biciclo**" se refiere a dos grupos C₄₋₇ cicloalquilo que comparten dos carbonos del anillo y así forman un anillo fusionado o con un puente. Los ejemplos de biciclos incluyen, entre otros, los siguientes: biciclo[1,1,1]pentilo, biciclo[2,1,1]hexilo, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,1,1]heptilo, biciclo[3,2,1]octilo y semejantes.

El término "**carbo-C₁₋₆-alkoxilo**" se refiere a un éster C₁₋₆ alquilo de un ácido carboxílico, en donde el grupo alquilo es como se define en este documento. Los ejemplos incluyen, entre otros, los siguientes: carbometoxilo, carboetoxilo, carbopropoxilo, carboisopropoxilo, carbobutoxilo, carbo-*sec*-butoxilo, carbo-*iso*-butoxilo, carbo-*t*-butoxilo, carbo-*n*-pentoxilo, carbo-*iso*-pentoxilo, carbo-*t*-pentoxilo, carbo-*neo*-pentoxilo, carbo-*n*-hexiloxilo y semejantes.

El término "**carboxamida**" se refiere al grupo $-\text{CONH}_2$.

El término "**carboxilo**" indica el grupo $-\text{CO}_2\text{H}$; también se denomina grupo ácido carboxílico.

El término "**ciano**" indica el grupo $-\text{CN}$.

El término "**C₄₋₇ cicloalquenilo**" indica un radical de anillo no aromático que contiene 4 a 7 carbonos en el anillo y por lo menos un doble enlace; algunas representaciones contienen 4 a 6 carbonos; algunas representaciones contienen 4 a 5 carbonos; algunas representaciones contienen 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y semejantes.

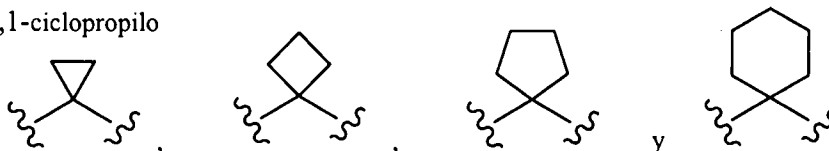
El término "**C₃₋₇ cicloalquilo**" indica un radical de anillo saturado que contiene 3 a 7 carbonos; algunas representaciones contienen 3 a 6 carbonos; algunas representaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas

representaciones contienen 5 a 7 carbonos; algunas representaciones contienen 3 a 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y semejantes.

El término "**C₃₋₇ cicloalquilcarbonilo**" indica un grupo C₃₋₇ cicloalquilo, tal como se describe en este documento, unido al carbono de un grupo carbonilo (es decir, -C(=O)-). Los ejemplos del grupo C₃₋₇ cicloalquilcarbonilo incluyen, entre otros, los siguientes: ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo y semejantes.

El término "**C₃₋₆ cicloalquilen**" se refiere a un radical cicloalquilo divalente, en donde cicloalquilo es como se define en este documento, que contiene 3 a 6 carbonos; algunas representaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas representaciones contienen 3 a 4 carbonos. En algunas representaciones, el grupo C₃₋₆ cicloalquilen tiene dos grupos de enlace en el mismo carbono del anillo, como por ejemplo:

1,1-ciclopropilo



En algunas representaciones, el grupo C₃₋₆ cicloalquilen tiene los dos grupos de enlace en distintos carbonos del anillo. Se entiende que cuando los dos grupos del C₃₋₆ cicloalquilen están en distintos carbonos del anillo pueden estar en conformación cis o trans o mezclas entre sí.

El término "**C₂₋₈ dialquilamino**" indica un amino sustituido con dos radicales C₁₋₄ alquilo iguales o diferentes, en donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en este documento. Por ejemplo: dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y semejantes, entre otros. Algunas representaciones son "**C₂₋₄ dialquilamino**".

El término "**C₂₋₈ dialquilcarboxamido**" o "**C₂₋₈ dialquilcarboxamida**" indica dos radicales alquilo que son iguales o diferentes, unidos a un grupo amida, en donde alquilo tiene la misma definición que se describe en este documento. Un C₂₋₈ dialquilcarboxamido puede representarse según los grupos siguientes:



en donde C₁₋₄ tiene la misma definición que se describe en este documento. Los ejemplos de dialquilcarboxamida incluyen, entre otros, los siguientes: *N,N*-dimetilcarboxamida, *N*-metil-*N*-etilcarboxamida, *N,N*-dietilcarboxamida, *N*-metil-*N*-isopropilcarboxamida y semejantes.

El término "**C₂₋₈ dialquilsulfonamida**" se refiere a uno de los siguientes grupos que se muestran a continuación:



en donde C₁₋₄ tiene la misma definición que se describe en este documento, como por ejemplo: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo y semejantes, entre otros.

El término "**C₂₋₈ dialquiltiocarboxamido**" o "**C₂₋₈ dialquiltiocarboxamida**" indica dos radicales alquilo que son iguales o diferentes, unidos a un grupo tioamida, en donde alquilo tiene la misma definición que se describe en este documento. Un C₂₋₈ dialquiltiocarboxamido o C₂₋₈ dialquiltiocarboxamida puede representarse según los siguientes grupos:



Los ejemplos de dialquiltiocarboxamida incluyen, entre otros, los siguientes: *N,N*-dimiltiocarboxamida, *N*-metil-*N*-etiltiocarboxamida y semejantes.

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

El término "**C₁₋₆ haloalcoxilo**" indica un C₁₋₆ haloalquilo, como se define en este documento, que está directamente unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, entre otros, los siguientes: difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, pentafluoroetoxilo y semejantes.

El término "**C₁₋₆ haloalquilo**" indica un grupo C₁₋₆ alquilo, definido en este documento, en donde el alquilo está sustituido con un solo halógeno y hasta una sustitución completa y un C₁₋₆ haloalquilo completamente sustituido se puede representar por la fórmula C_nL_{2n+1} en donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; cuando hay más de un halógeno presente, pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados del grupo integrado por F, Cl, Br e I, preferentemente F. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, entre otros, los siguientes: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y semejantes.

El término "**C₁₋₆ haloalquilcarboxamida**" indica un grupo C₁₋₆ alquilcarboxamida, definido en este documento, en donde el alquilo está sustituido con un halógeno y hasta completamente sustituido, representado por la fórmula C_nL_{2n+1} en donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. Cuando hay más de un halógeno presente, pueden ser iguales o diferentes, y seleccionados del grupo integrado por F, Cl, Br e I, preferentemente F.

El término "**C₁₋₆ haloalquilsulfinilo**" indica un radical C₁₋₆ haloalquilo unido a un grupo sulfóxido de fórmula: -S(O)- en donde el radical haloalquilo tiene la misma definición que se describe en este documento. Los ejemplos incluyen, entre otros, los siguientes: trifluorometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo y semejantes.

El término "**C₁₋₆ haloalquilsulfonilo**" indica un radical C₁₋₆ haloalquilo unido a un grupo sulfona de fórmula: -S(O)₂- en donde el haloalquilo tiene la misma definición que se describe en este documento. Los ejemplos incluyen, entre otros, los siguientes: trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo y semejantes.

El término "**C₁₋₆ haloalquiltio**" indica un radical C₁₋₆ haloalquilo directamente unido a un azufre en donde el haloalquilo tiene el significado que se describe en este documento. Los ejemplos incluyen, entre otros, los siguientes: trifluorometiltio (es decir, CF₃S-, también denominado trifluorometilsulfanilo), 1,1-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y semejantes. El término "**halógeno**" o "**halo**" indica un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "**heteroarilo**" indica un sistema de anillos aromáticos que puede ser un solo anillo, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados en donde por lo menos un carbono del anillo está reemplazado por un heteroátomo que se selecciona de los siguientes grupos, entre otros: O, S y N en donde N opcionalmente puede estar sustituido con H, C₁₋₄ acilo o C₁₋₄ alquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, entre otros, los siguientes: piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1*H*-benzimidazolilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y semejantes. En algunas representaciones, el heteroátomo se selecciona del grupo integrado por los siguientes, entre otros: O, S y N, en donde N está sustituido con H (es decir, NH); los ejemplos incluyen los siguientes, entre otros: pirrolilo, indolilo, 1*H*-benzimidazol-2-ilo y semejantes. Otros ejemplos incluyen los siguientes, entre otros: los que figuran en la TABLA 1, TABLA 2 y semejantes.

El término "**heterobiciclo**" indica un anillo bicíclico no aromático, como se describe en este documento, en donde 1, 2, ó 3 carbonos del anillo están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de los siguientes grupos, entre otros: O, S, S(=O), S(=O)₂ y NH, en donde el nitrógeno opcionalmente puede estar sustituido, y 1 ó 2 carbonos del anillo opcionalmente pueden estar sustituidos con oxo o tiooxo, de manera que en conjunto forman un grupo carbonilo o tiocarbonilo, respectivamente. Los ejemplos de un grupo heterobiciclo incluyen, entre otros, los siguientes: 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, 7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-ilo y semejantes.

El término "**heterociclo**" indica un anillo de carbonos, no aromático (es decir, C₃₋₇ cicloalquilo o C₄₋₇ cicloalquenilo según se definen en este documento) en donde uno, dos o tres carbonos del anillo están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de los siguientes grupos, entre otros: O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, en donde N opcionalmente puede estar sustituido como se describe en este documento; en algunas representaciones, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con C₁₋₄ acilo o C₁₋₄ alquilo, y los átomos de carbono del anillo opcionalmente están sustituidos con oxo o tiooxo, formando así un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier átomo disponible en el anillo, por ejemplo, un carbono del anillo, un nitrógeno del anillo y semejantes. El grupo heterocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros. Los ejemplos de grupo heterociclo incluyen, entre otros, los siguientes: aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo,

morfolin-4-ilo, piperzin-1-ilo, piperzin-2-ilo, piperzin-3-ilo, piperzin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo, tiomorfolin-4-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo y semejantes.

El término “**hidroxilo**” se refiere al grupo -OH.

El término “**nitro**” se refiere al grupo -NO₂.

Tal como se usa en este documento, el término “**oxo**” se refiere al sustituyente =O, por lo tanto, cuando un carbono tiene un sustituyente del grupo oxo, el nuevo grupo formado por el carbono y el oxo en conjunto es un grupo carbonilo.

El término “**fenoxi**” se refiere al grupo C₆H₅O-.

El término “**fenilo**” se refiere al grupo C₆H₅-.

El término “**ácido sulfónico**” se refiere al grupo -SO₃H.

El término “**tiol**” indica el grupo -SH.

COMPOSICIÓN se refiere a un material que comprende por lo menos dos compuestos o dos componentes. Por ejemplo: una composición farmacéutica es una composición que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, entre otros.

CONTACTO o **PONER EN CONTACTO** significa combinar los grupos indicados en un sistema in vitro o in vivo. Por lo tanto, “poner en contacto” un receptor 5-HT_{2A} con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, preferentemente un ser humano, que tiene un receptor 5-HT_{2A}, además de, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la invención a una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contiene un receptor 5-HT_{2A}.

QUE NECESITA TRATAMIENTO tal como se usa en este documento se refiere a una decisión de un profesional médico (por ejemplo, un médico, enfermera, enfermera diplomada, etc. en el caso de seres humanos; un veterinario cuando se trata de animales, incluidos los mamíferos que no sean seres humanos) que indica que un individuo o animal requiere o se beneficiaría con un tratamiento. Esta decisión se basa en diversos factores que forman parte de los conocimientos del profesional médico, pero que incluye el conocimiento de que el individuo o el animal está enfermo o se enfermará como resultado de una patología, afección o trastorno que se puede tratar con los compuestos de la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en forma de protección o prevención; o los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar, inhibir o mejorar la patología, afección o trastorno.

INDIVIDUO tal como se usa en este documento se refiere a cualquier animal, incluidos los mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, bovinos, ovejas, caballos, o primates, y de mayor preferencia seres humanos.

INHIBIR o **QUE INHIBE**, en relación al término “respuesta” significa que una respuesta disminuye o desaparece en presencia de un compuesto, en comparación con la respuesta en ausencia del compuesto.

AGONISTAS INVERSOS significa grupos que se unen a la forma endógena del receptor o a la forma constitutivamente activada del receptor, y que inhiben la respuesta intracelular basal iniciada por la forma activa del receptor, llegando a niveles de actividad inferiores a los basales normales que se observan en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o que disminuyen la unión del GTP a las membranas. Preferentemente, la respuesta intracelular basal se inhibe en presencia del agonista inverso en por lo menos un 30%, de mayor preferencia en por lo menos un 50%, y de máxima preferencia en por lo menos un 75%, en comparación con la respuesta basal en ausencia del agonista inverso.

Tal como se usa en este documento, los términos **MODULAR** o **QUE MODULAN** significan un aumento o una disminución en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de alguna actividad, función o molécula.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA significa una composición que comprende por lo menos un ingrediente activo; incluidos, entre otros, sales, solvatos e hidratos de compuestos de fórmula (Ia); en donde la composición se presta a la investigación para un desenlace especificado y eficaz en un mamífero (por ejemplo, un ser humano, entre otros). Las personas con habilidades normales en la materia entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para determinar si un ingrediente activo produce el desenlace eficaz deseado en base a las necesidades del químico farmacéutico.

CANTIDAD TERAPÉUTICAMENTE EFICAZ tal como se usa en este documento se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica en un tejido,

sistema, animal, individuo o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico o profesional médico de otro tipo, que incluye uno o más de los siguientes efectos:

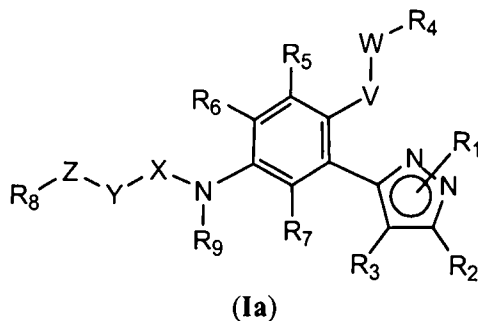
(1) Prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que podría tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no tiene ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad,

(2) Inhibición de la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, la detención del desarrollo de la patología y/o sintomatología) y

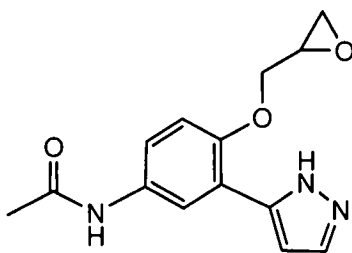
(3) Mejoramiento de la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, anular la patología y/o sintomatología).

COMPUESTOS DE LA INVENCION:

Un aspecto de la presente invención abarca ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de dicho compuesto; en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , V , W , X , Y y Z tienen las definiciones que se describen en este documento, *supra* e *infra*, siempre que el compuesto no sea N-[4-oxiranilmetoxi-3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida:



En algunas representaciones, la presente invención corresponde a compuestos de Fórmula (Ia), tal como se describen en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o N-óxido de dichos compuestos.

En algunas representaciones, la presente invención corresponde a compuestos en donde el grupo R_4 contiene un N-óxido.

En algunas representaciones, la presente invención se refiere a ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestran en la Fórmula (Ia):

o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos;

en donde:

V es O , S , $S(=O)$, $S(=O)_2$ o NR_{10} ;

W es C_{1-4} alquileo opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, carboxilo, ciano, C_{1-3} haloalquilo, halógeno y oxo; o W está ausente;

X es $C(=O)$, $C(=S)$ o está ausente;

Y es O , NR_{11} o está ausente;

Z es C_{1-4} alquileo opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-3} alquilo, C_{1-4} alcoxilo, carboxilo, ciano, C_{1-3} haloalquilo, halógeno y oxo; o Z está ausente;

R₁ se selecciona del grupo integrado por H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo y C₃₋₇ cicloalquilo;

R₂ se selecciona del grupo integrado por H, C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilureilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, C₂₋₈ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, hidroxilo, tiol, nitro y sulfonamida;

R₃ se selecciona del grupo integrado por H, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, halógeno, heteroarilo y fenilo; y en donde cada grupo C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₃₋₇ cicloalquilo, heteroarilo y fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, hidroxilo, nitro y sulfonamida;

R₄ es un heterociclo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, hidroxilo, nitro y sulfonamida; en donde cada C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, y carbo-C₁₋₆-alcoxilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₅ acilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxilo, C₁₋₄ haloalquilo, hidroxilo y fenilo;

R₅, R₆, y R₇ se seleccionan independientemente del grupo integrado por H, C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilureilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquilimino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, C₂₋₈ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, heterociclo, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxilo y fenilo;

R₈ es C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilureilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquilimino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, C₂₋₈ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, heterociclo, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxilo y fenilo o dos sustituyentes adyacentes juntos con arilo o heteroarilo forman un C₅₋₇ cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno, opcionalmente está sustituido con F, Cl o Br; y en donde cada C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilimino, C₂₋₈ dialquilamino, heterociclo, y fenilo opcionalmente está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ aciloxilo, C₂₋₆ alquenilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquinilo, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilureilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, hidroxilo, tiol y nitro y

R₉, R₁₀, y R₁₁ son independientemente H o C₁₋₈ alquilo;

siempre que el compuesto no sea N-[4-oxiranilmetoxi-3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida.

Se aprecia que ciertas características de la invención que, para mejor claridad, se describen en el contexto de las diversas representaciones, también pueden proporcionarse en combinación en una sola representación. Por

otra parte, diversas características de la invención, que para abreviar se describen en el contexto de una sola representación, también pueden proporcionarse en forma separada o en cualquier subcombinación apropiada. Todas las combinaciones de las representaciones correspondientes a los grupos químicos indicados por las variables (por ej., R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y , Z , etc.) contenidas en las fórmulas químicas genéricas como se describen en este documento [por ej., (Ia), (Ic), (Ie), etc.] se incluyen específicamente en la presente invención igual como si se divulgaran explícitamente, en la medida en que dichas combinaciones incluyan compuestos que produzcan compuestos estables (es decir, compuestos que se puedan aislar, caracterizar y analizar con respecto a su actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos listados en las representaciones que describen dichas variables, además de todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas como se describen en este documento, también se incluyen específicamente en la presente invención igual como si cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos y subcombinaciones de usos e indicaciones médicas se divulgaran explícitamente en este documento.

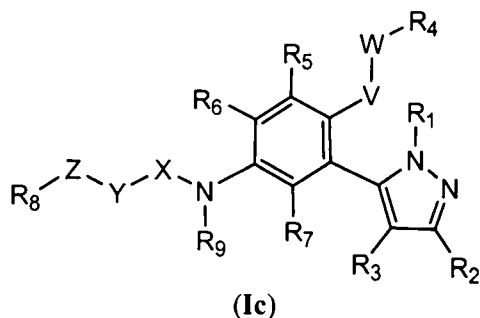
Tal como se usa en este documento, “sustituido” indica que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo químico está reemplazado por un sustituyente o grupo que no es hidrógeno; el sustituyente o grupo que no es hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, se entiende que este grupo además está sustituido con otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico de este documento está “sustituido”, puede tener la valencia completa de sustitución; por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede estar sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7 sustituyentes y así. Asimismo, “sustituido con uno o más sustituyentes” se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta el número total de sustituyentes que físicamente permite el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo, los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enólicos y semejantes. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o fijadas estéricamente en una forma mediante una sustitución apropiada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas están dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

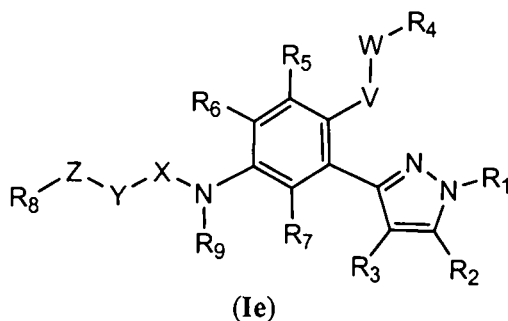
Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos presentes en los compuestos intermediarios y/o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos con el mismo número atómico pero distintos números de masa. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen el deuterio y el tritio.

Se entiende y se aprecia que los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales, y por lo tanto pueden existir como enantiómeros y/o diastereoisómeros. Se entiende que la invención abarca los dichos enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, incluyendo los racematos, entre otros. Por lo tanto, algunas representaciones de la presente invención corresponden a compuestos de la presente invención que son enantiómeros *R*. Además, algunas representaciones de la presente invención corresponden a compuestos de la presente invención que son enantiómeros *S*. En los ejemplos donde hay más de un centro quiral, algunas representaciones de la presente invención incluyen compuestos que son enantiómeros *RS* o *SR*. En representaciones adicionales, los compuestos de la presente invención son enantiómeros *RR* o *SS*. Se entiende que los compuestos de la presente invención están destinados a representar todos los posibles enantiómeros individuales y sus mezclas de la misma forma que si cada uno se nombrara individualmente y se incluyera su estructura, excepto si se declara o se demuestra algo diferente.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la siguiente Fórmula (Ic):

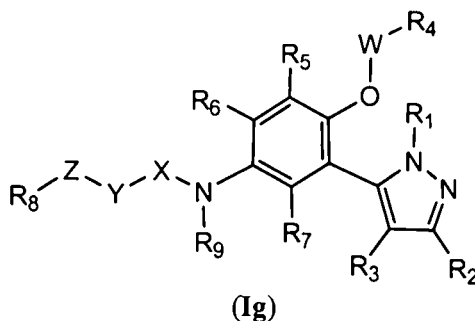


Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ie):



En algunas representaciones, V es O.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ig):



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

En algunas representaciones, W es C₁₋₄ alquileno opcionalmente sustituido con oxo.

En algunas representaciones, W es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(=O)-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, o -CH₂C(CH₃)₂-.

En algunas representaciones, W es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)- o -CH₂CH₂CH₂-.

En algunas representaciones, W es -CH₂CH₂-.

En algunas representaciones, W está ausente.

En algunas representaciones, X es C(=O).

En algunas representaciones, X está ausente.

En algunas representaciones, Y es NH, O o está ausente.

En algunas representaciones, Y es NH o está ausente.

En algunas representaciones, Y es NH.

En algunas representaciones, Y es O.

En algunas representaciones, Y está ausente.

En algunas representaciones, Z es C₁₋₄ alquileno o C₃₋₆ cicloalquileno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₃ alquilo, halógeno, y oxo.

En algunas representaciones, Z está ausente, o es -CH₂-, -CH(OH)-, -CF₂-, -C(CH₃)₂-, 1,1-ciclopropilo, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, o -C(=O)-.

En algunas representaciones, Z está ausente, o es -CH₂- o -CH(OH)-.

En algunas representaciones, Z está ausente o es -CH₂-.

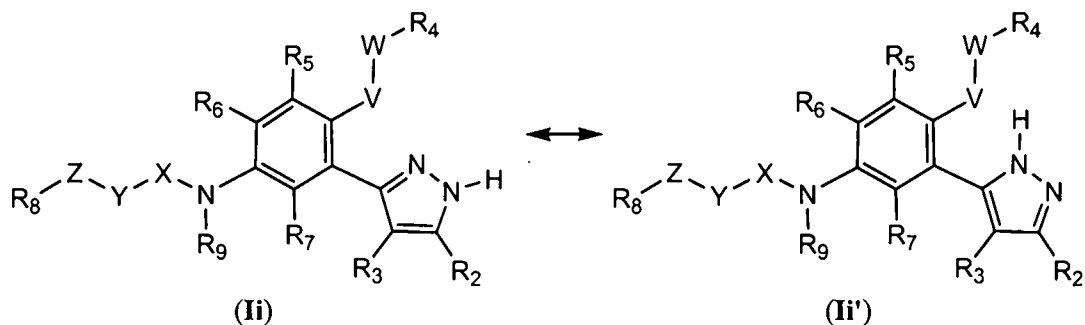
En algunas representaciones, Z está ausente.

En algunas representaciones, R₁ es C₁₋₆ alquilo.

En algunas representaciones, R₁ es -CH₃.

En algunas representaciones, R₁ es H.

Se entiende que cuando R₁ es H, pueden existir tautómeros. Se entiende y se aprecia en la técnica que los pirazoles pueden existir en diversas formas tautoméricas. Dos posibles formas tautoméricas se muestran a continuación:



Se entiende además que las formas tautoméricas también pueden tener una nomenclatura que corresponda a cada tautómero representado, por ejemplo, los grupos pirazol-3-ilo en la Fórmula (II) y Fórmula (II') se pueden representar mediante los nombres químicos generales *1H*-pirazol-3-ilo y *2H*-pirazol-3-ilo respectivamente. Por lo tanto, la presente invención incluye todos los tautómeros y sus diversas nomenclaturas.

En algunas representaciones, R_2 es H.

En algunas representaciones, R_3 es H o halógeno.

En algunas representaciones, R_3 es H, F, Cl o Br.

En algunas representaciones, R_3 es H, Cl o Br.

En algunas representaciones, R_3 es H.

En algunas representaciones, R_4 es un grupo que no es un grupo oxiranilo.

En algunas representaciones, R_4 es heterobiciclo, heterociclo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alcoxicarbonilamino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{2-6} alquinilo, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} alquilureílo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquilsulfonilo, C_{1-4} haloalquiltio, heteroarilo, hidroxilo, nitro, fenilo y sulfonamida; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, C_{1-5} acilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxilo y fenilo.

En algunas representaciones, R_4 es heterobiciclo, heterociclo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alcoxicarbonilamino, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquilureílo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, C_{1-5} acilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxilo y fenilo.

En algunas representaciones, R_4 es heterobiciclo, heterociclo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-6} alcoxicarbonilamino, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquilureílo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxilo y fenilo.

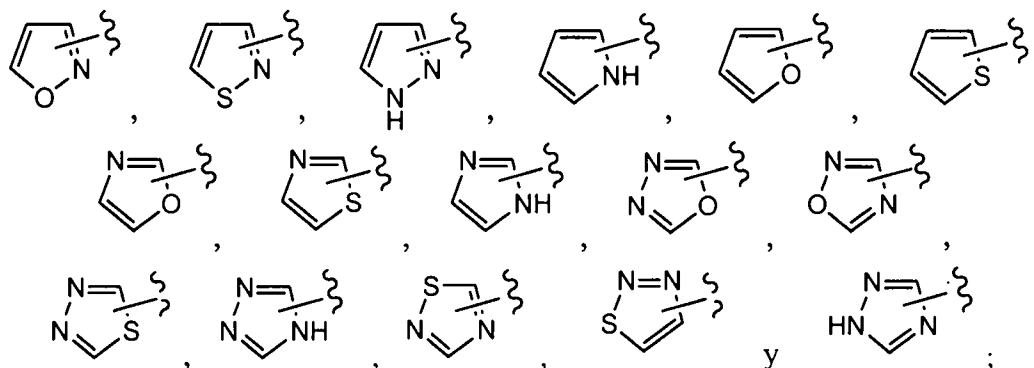
En algunas representaciones, R_4 es heterociclo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquilureílo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, C_{1-4}

haloalcoxilo, C_{1-4} haloalquilo e hidroxilo; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida y carbo- C_{1-6} -alcoxilo está opcionalmente sustituido con C_{1-5} acilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxilo y fenilo.

En algunas representaciones, R_4 es heterociclo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxilo e hidroxilo; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida y carbo- C_{1-6} -alcoxilo está opcionalmente sustituido con carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxilo y fenilo.

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

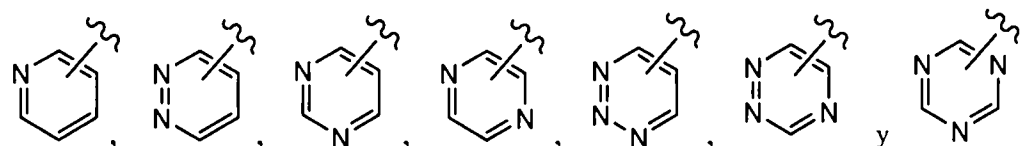
TABLA 1



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

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

TABLA 2



en donde el grupo heteroarilo está unido en cualquier carbono del anillo.

En algunas representaciones, R_4 se selecciona del grupo integrado por pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, azetidino, tiomorfolinilo 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo, [1,4]oxazepanilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolinilo, azepanilo y 3-oxo-piperazinilo, aza-biciclo[2,2,1]heptilo, e imidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alcoxycarbonilamino, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxilo y fenilo.

En algunas representaciones, R_4 se selecciona del grupo integrado por pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, azetidino, tiomorfolinilo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo, [1,4]oxazepanilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolinilo, azepanilo, 3-oxo-piperazinilo, 7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-ilo, e imidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH_3 , $C(=O)O-t$ -butilo, $C(=O)OH$, $C(=O)OEt$, $NHC(=O)O-t$ -butilo, OH , $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, OCH_3 , $CH_2C(=O)OH$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_3$, $C(=O)OCH_2$ -fenilo, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$, F , fenilo, $CH_2C(=O)OCH_3$, $S(=O)_2CH_3$, OCH_2 -fenilo, CH_2 -fenilo, $C(=O)NH_2$, CHO , $-NH_2$, $NHC(=O)CH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$, $NHS(=O)_2CH_3$, $-CF_3$, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo y $CH(CH_3)_2$.

En algunas representaciones, R_4 se selecciona del grupo integrado por pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, azetidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, morfolin-2-ilo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo, piperidin-2-ilo, azepan-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-ilo, e imidazol-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH_3 , $\text{C(=O)O-}t\text{-butilo}$, C(=O)OH , C(=O)OEt , $\text{NHC(=O)O-}t\text{-butilo}$, OH , $\text{C(=O)NHCH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{NHC(=O)CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{C(=O)NHCH}_2\text{C(=O)OH}$, $\text{NHC(=O)CH}_2\text{C(=O)OH}$, C(=O)OCH_3 , $\text{OC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{OC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C(=O)OH}$, $\text{OC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, C(=O)CH_3 , $\text{C(=O)OCH}_2\text{-fenilo}$, $\text{C(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{C(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OH}$, F , fenilo , $\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{S(=O)}_2\text{CH}_3$, $\text{OCH}_2\text{-fenilo}$, $\text{CH}_2\text{-fenilo}$, C(=O)NH_2 , CHO , -NH_2 , NHC(=O)CH_3 , $\text{C(=O)N(CH}_3)_2$, $\text{NHS(=O)}_2\text{CH}_3$, -CF_3 , 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo y $\text{CH(CH}_3)_2$.

En algunas representaciones, R_4 se selecciona del grupo integrado por pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, azetidinilo, tiomorfolinilo y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxilo, e hidroxilo; en donde cada C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxilo, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, y carbo- C_{1-6} -alcoxilo está opcionalmente sustituido con carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxilo y fenilo.

En algunas representaciones, R_4 se selecciona del grupo integrado por pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, azetidinilo, tiomorfolinilo y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH_3 , $\text{C(=O)O-}t\text{-butilo}$, C(=O)OH , C(=O)OEt , $\text{NHC(=O)O-}t\text{-butilo}$, OH , $\text{C(=O)NHCH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{NHC(=O)CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{C(=O)NHCH}_2\text{C(=O)OH}$, $\text{NHC(=O)CH}_2\text{C(=O)OH}$, C(=O)OCH_3 , $\text{OC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{OC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C(=O)OH}$, $\text{OC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, C(=O)CH_3 y $\text{C(=O)OCH}_2\text{-fenilo}$.

En algunas representaciones, R_4 se selecciona del grupo integrado por pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, azetidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH_3 , $\text{C(=O)O-}t\text{-butilo}$, C(=O)OH , C(=O)OEt , $\text{NHC(=O)O-}t\text{-butilo}$, OH , $\text{C(=O)NHCH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{NHC(=O)CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{C(=O)NHCH}_2\text{C(=O)OH}$, $\text{NHC(=O)CH}_2\text{C(=O)OH}$, C(=O)OCH_3 , $\text{OC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{OC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_2\text{CH}_3$, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C(=O)OH}$, $\text{OC(=O)CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(=O)OCH}_3$, C(=O)CH_3 y $\text{C(=O)OCH}_2\text{-fenilo}$.

En algunas representaciones, R_4 se selecciona del grupo integrado por morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, y 7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-ilo, y el piperazin-1-ilo está sustituido con C(=O)CH_3 o C(=O)NH_2 .

En algunas representaciones, R_4 es 4-acetil-piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo o pirrolidin-1-ilo.

En algunas representaciones, R_5 , R_6 , y R_7 son todos H.

En algunas representaciones, R_5 es H.

En algunas representaciones, R_6 es H.

En algunas representaciones, R_7 es H.

En algunas representaciones, R_8 es C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo, C_{3-7} cicloalquilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalcoxilo, C_{1-6} haloalquilo, heterociclo, hidroxilo, nitro, y fenilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el arilo o heteroarilo forman un C_{5-7} cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 es C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-6} alquilimino, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalcoxilo, C_{1-6} haloalquilo,

heterociclo, hidroxilo, nitro, y fenilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el arilo o heteroarilo forman un $C_{5,7}$ cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 es C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo, C_{3-7} cicloalquilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por $C_{1,6}$ acilo, $C_{1,6}$ alcoxilo, $C_{1,6}$ alquilo, ciano, halógeno, $C_{1,6}$ haloalcoxilo, $C_{1,6}$ haloalquilo, e hidroxilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el arilo o heteroarilo forman un $C_{5,7}$ cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 es C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por $C_{1,6}$ acilo, $C_{1,6}$ alcoxilo, $C_{1,6}$ alquilo, halógeno, $C_{1,6}$ haloalquilo, e hidroxilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el arilo o heteroarilo forman un $C_{5,7}$ cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 es C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo, C_{3-7} cicloalquilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por $C(=O)CH_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 , hidroxilo, OCF_3 , y CN, o dos sustituyentes adyacentes junto con el arilo o heteroarilo forman un $C_{5,7}$ cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 es C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por $C(=O)CH_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 e hidroxilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el arilo o heteroarilo forman un $C_{5,7}$ cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, 3-metil-butilo, fenilo, naftalenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, piridinilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, tienilo, furanilo, benzotienilo, tiazolilo, isoxazolilo, y piridin-4-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por $C(=O)CH_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 , hidroxilo, OCF_3 , y CN, o dos sustituyentes adyacentes junto con el fenilo forman un C_5 cicloalquilo que comprende 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, fenilo, piridinilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo y benzotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por $C(=O)CH_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 e hidroxilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el fenilo forman un C_5 cicloalquilo que comprende 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, fenilo, naftalen-1-ilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-3-ilo, y piridin-4-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por $C(=O)CH_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 , hidroxilo, OCF_3 , y CN, o dos sustituyentes adyacentes junto con el fenilo forman un C_5 cicloalquilo que comprende 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por $C(=O)CH_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 e hidroxilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el fenilo forman un C_5 cicloalquilo que comprende 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por 4-cloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-cloro-2-hidroxi-fenilo, fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-acetil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, naftalen-1-ilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo,

4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-metil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 4-ciano-fenilo y 2,5-dicloro-fenilo.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por 4-cloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-cloro-2-hidroxi-fenilo, fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-acetil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, naftalen-1-ilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-metil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo y benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por 4-cloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-cloro-2-hidroxi-fenilo, fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-acetil-fenilo, 4-metil-fenilo y 3-trifluorometil-fenilo.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, 3-metil-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, y ciclopentilo.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo y 2-metil-propenilo.

En algunas representaciones, R_8 es un heteroarilo de 5 miembros que se selecciona del grupo indicado en la TABLA 1.

En algunas representaciones, R_8 es un heteroarilo de 6 miembros que se selecciona del grupo indicado en la TABLA 2.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo y piridin-4-ilo.

En algunas representaciones, R_8 se selecciona del grupo integrado por piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo.

En algunas representaciones, R_9 es H.

En algunas representaciones, R_9 es C_{1-8} alquilo.

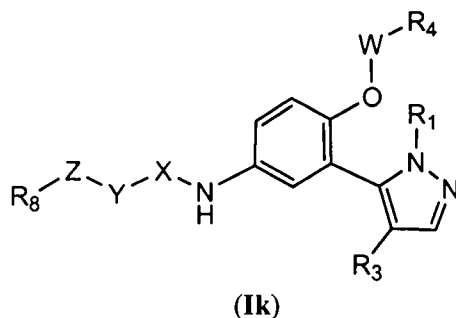
En algunas representaciones, R_{10} es H.

En algunas representaciones, R_{10} es C_{1-8} alquilo.

En algunas representaciones, R_{11} es H.

En algunas representaciones, R_{11} es C_{1-8} alquilo.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ik):



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;
en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; o W está ausente;

X es $\text{C}(=\text{O})$ o está ausente;

Y es NH , O o está ausente;

Z está ausente, o es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 1,1-ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{C}(=\text{O})-$;

R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es heterobiciclo, heterociclo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alcocicarboxilamino, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxamida, carboxilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxilo y fenilo y

R_8 es C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo, C_{3-7} cicloalquilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-6} alquilimino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalcoxilo, C_{1-6} haloalquilo, heterociclo, hidroxilo, nitro, y fenilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el arilo o heteroarilo forman un C_{5-7} cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ik), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o W está ausente;

X es $\text{C}(=\text{O})$ o está ausente;

Y es NH , O o está ausente;

Z es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$ o está ausente;

R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es heterociclo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-8} alquilo, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, e hidroxilo; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-8} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, y carbo- C_{1-6} -alcóxilo está opcionalmente sustituido con C_{1-5} acilo, C_{1-4} alcoxilo, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, hidroxilo y fenilo y R_8 es C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alquenilo, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-6} alcoxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{2-8} dialquilamino, C_{1-6} alquilimino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalcoxilo, C_{1-6} haloalquilo, heterociclo, hidroxilo, nitro, y fenilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el arilo o heteroarilo forman un C_{5-7} cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ik), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; o W está ausente;

X es $\text{C}(=\text{O})$ o está ausente;

Y es NH , O o está ausente;

Z está ausente, o es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 1,1-ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{C}(=\text{O})-$;

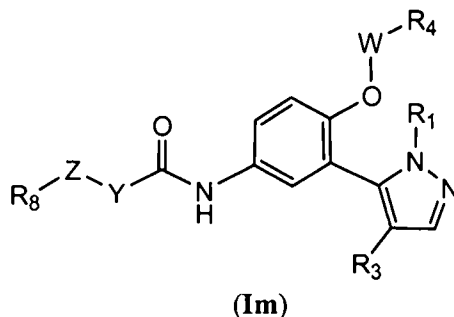
R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es heterobíciclo, heterociclo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcóxilo, C_{1-6} alcóxicarbonilamino, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxamida, carboxilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcóxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxilo y fenilo y

R_8 se selecciona del grupo integrado por 4-cloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-cloro-2-hidroxi-fenilo, fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-acetil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, naftalen-1-ilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-metil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo y benzo[1,3]dioxol-5-ilo.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Im):



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; o W está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 1,1-ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{C}(=\text{O})-$;

R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 se selecciona del grupo integrado por pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, azetidino, tiomorfolinilo 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo, [1,4]oxazepanilo, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolinilo, azepanilo, y 3-oxo-piperazinilo, aza-biciclo[2,2,1]heptilo, e imidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcóxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, C_{1-4} alquilsulfonamida, C_{1-4} alquilsulfonilo, C_{1-4} alquilureilo, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxamida, carboxilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C_{1-6} acilo, C_{1-12} aciloxilo, C_{1-4} alcóxilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, carbo- C_{1-6} -alcóxilo, carboxilo y fenilo y

R₈ se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, 3-metil-butilo, fenilo, naftalenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, piridinilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, tienilo, furanilo, benzotienilo, tiazolilo, isoxazolilo, y piridin-4-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C(=O)CH₃, OCH₃, CH₃, F, Cl, Br, CF₃, hidroxilo, OCF₃, y CN, o dos sustituyentes adyacentes junto con el fenilo forman un C₅ cicloalquilo que comprende 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Im), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)-, -CH₂CH₂CH₂- o W está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es -CH₂- o -CH(OH)-;

R₁ es C₁₋₆ alquilo;

R₃ es H o halógeno;

R₄ se selecciona del grupo integrado por pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, azetidino, tiomorfolinilo y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxilo, e hidroxilo; en donde cada C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxilo, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, y carbo-C₁₋₆-alcoxilo está opcionalmente sustituido con carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxilo y fenilo y

R₈ se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C(=O)CH₃, OCH₃, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ e hidroxilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el fenilo forman un C₅ cicloalquilo que comprende 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Im), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(=O)-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, o -CH₂C(CH₃)₂-; o W está ausente; Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es -CH₂-, -CH(OH)-, -CF₂-, -C(CH₃)₂-, 1,1-ciclopropilo, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, o -C(=O)-;

R₁ es C₁₋₆ alquilo;

R₃ es H o halógeno;

R₄ se selecciona del grupo integrado por pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, azetidino, tiomorfolin-4-ilo, morfolin-2-ilo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilo, piperidin-2-ilo, azepan-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-ilo, e imidazol-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH₃, C(=O)O-*t*-butilo, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butilo, OH, C(=O)NHCH₂C(=O)OCH₃, NHC(=O)CH₂C(=O)OCH₃, C(=O)NHCH₂C(=O)OH, NHC(=O)CH₂C(=O)OH, C(=O)OCH₃, OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃, OC(=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂C(=O)OCH₂CH₃, OCH₃, CH₂C(=O)OH, OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃, CH₂CH₂C(=O)OCH₃, C(=O)CH₃, C(=O)OCH₂-fenilo, C(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃, C(=O)CH₂CH₂C(=O)OH, F, fenilo, CH₂C(=O)OCH₃, S(=O)₂CH₃, OCH₂-fenilo, CH₂-fenilo, C(=O)NH₂, CHO, -NH₂, NHC(=O)CH₃, C(=O)N(CH₃)₂, NHS(=O)₂CH₃, -CF₃, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, y CH(CH₃)₂ y

R₈ se selecciona del grupo integrado por 4-cloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-cloro-2-hidroxi-fenilo, fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-acetil-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 4-cloro-2-trifluorometil-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo,

naftalen-1-ilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-ciano-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4,5-trifluoro-fenilo, 2,3,4-trifluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-metil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 2,6-dicloro-fenilo, 4-ciano-fenilo y 2,5-dicloro-fenilo.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Im), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o W está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{OH})-$;

R₁ es C₁₋₆ alquilo;

R₃ es H o halógeno;

R₄ se selecciona del grupo integrado por pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, azetidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH₃, C(=O)O-*t*-butilo, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butilo, OH, C(=O)NHCH₂C(=O)OCH₃, NHC(=O)CH₂C(=O)OCH₃, C(=O)NHCH₂C(=O)OH, NHC(=O)CH₂C(=O)OH, C(=O)OCH₃, OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃, OC(=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂C(=O)OCH₂CH₃, OCH₃, CH₂C(=O)OH, OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃, CH₂CH₂C(=O)OCH₃, C(=O)CH₃, y C(=O)OCH₂-fenilo; y

R₈ se selecciona del grupo integrado por 4-cloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-cloro-2-hidroxi-fenilo, fenilo, 3-fluoro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 3-acetil-fenilo, 4-metil-fenilo y 3-trifluorometil-fenilo.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Im), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; o W está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 1,1-ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{C}(=\text{O})-$;

R₁ es C₁₋₆ alquilo;

R₃ es H o halógeno;

R₄ se selecciona del grupo integrado por pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, azetidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, morfolin-2-ilo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-ilo, piperidin-2-ilo, azepan-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-ilo, e imidazol-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH₃, C(=O)O-*t*-butilo, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butilo, OH, C(=O)NHCH₂C(=O)OCH₃, NHC(=O)CH₂C(=O)OCH₃, C(=O)NHCH₂C(=O)OH, NHC(=O)CH₂C(=O)OH, C(=O)OCH₃, OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃, OC(=O)CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, CH₂C(=O)OCH₂CH₃, OCH₃, CH₂C(=O)OH, OC(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃, CH₂CH₂C(=O)OCH₃, C(=O)CH₃, C(=O)OCH₂-fenilo, C(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃, C(=O)CH₂CH₂C(=O)OH, F, fenilo, CH₂C(=O)OCH₃, S(=O)₂CH₃, OCH₂-fenilo, CH₂-fenilo, C(=O)NH₂, CHO, $-\text{NH}_2$, NHC(=O)CH₃, C(=O)N(CH₃)₂, NHS(=O)₂CH₃, $-\text{CF}_3$, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo, y CH(CH₃)₂ y

R₈ se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, 3-metil-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Im), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o W está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{OH})-$;

R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 se selecciona del grupo integrado por pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, azetidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo y 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{O}-t$ -butilo, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-t$ -butilo, OH, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, y $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$ -fenilo y

R_8 se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, y 2-metil-propenilo.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Im), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; en donde:

W es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; Y es NH o está ausente; R_1 es CH_3 ; R_4 es 4-acetil-piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo o pirrolidin-1-ilo y

R_8 es fenilo o C_{3-7} cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 e hidroxilo.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ik), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; o W está ausente;

X es $\text{C}(=\text{O})$ o está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 1,1-ciclopropilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, o $-\text{C}(=\text{O})-$;

R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 se selecciona del grupo integrado por pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, azetidin-1-ilo, tiomorfolin-4-ilo, morfolin-2-ilo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-ilo, piperidin-2-ilo, azepan-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-piperazin-1-ilo, 7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-ilo, e imidazol-1-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{O}-t$ -butilo, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-t$ -butilo, OH, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$ -fenilo, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, F, fenilo, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, OCH_2 -fenilo, CH_2 -fenilo, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, CHO, $-\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y

R_8 se selecciona del grupo integrado por piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, benzotiofen-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo y piridin-4-ilo.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ik), *supra*, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o W está ausente;

X es $\text{C}(=\text{O})$ o está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}(\text{OH})-$;

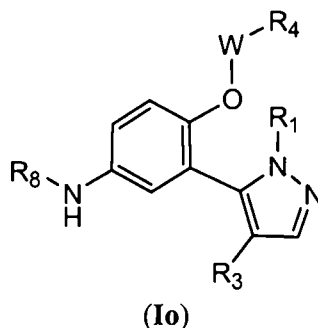
R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo o piridin-4-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{O}-t$ -butilo, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-t$ -butilo, OH , $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, y $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$ -fenilo y

R_8 se selecciona del grupo integrado por piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo.

Algunas representaciones de la presente invención abarcan ciertos derivados de 3-fenil-pirazol como se muestra en la Fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$;

R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo o piridin-4-ilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{O}-t$ -butilo, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-t$ -butilo, OH , $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, OCH_3 , $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ y $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$ -fenilo y R_8 se selecciona del grupo integrado por 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo.

Algunas representaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados del siguiente grupo, en donde el número en negrita colocado inmediatamente antes del nombre químico se refiere al número del compuesto que se usa en otras partes de esta divulgación:

#1: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#2:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#3:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#4:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#5:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#6:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#7:** Éster isopropílico del ácido [3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-carbámico; **#8:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#9:** 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#10:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#11:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#12:** Éster propílico del ácido [3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-carbámico; **#13:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#14:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#15:**

1-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#16**: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#17**: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#18**: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#19**: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#20**: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#21**: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; **#22**: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea; **#23**: Éster isobutílico del ácido [3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-carbámico; **#24**: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-urea; **#25**: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-hidroxi-fenil)-urea; **#26**: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-urea; **#27**: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#28**: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#29**: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#30**: Éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenil]-carbámico; **#31**: Éster ter-butílico del ácido (R)-3-[4-[3-(2,4-Difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; **#32**: N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#33**: Éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-carbámico; **#34**: Éster isobutílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-carbámico; **#35**: N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-fenil-acetamida; **#36**: Éster ter-butílico del ácido 4-[4-acetilamino-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; **#37**: Éster ter-butílico del ácido (R)-3-[4-isopropoxycarbonilamino-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; **#38**: Éster ter-butílico del ácido (S)-3-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; **#39**: Éster ter-butílico del ácido (S)-3-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; **#40**: Éster ter-butílico del ácido (S)-2-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-pirrolidina-1-carboxílico; **#41**: Éster ter-butílico del ácido (S)-2-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-pirrolidina-1-carboxílico; **#42**: Éster ter-butílico del ácido (R)-2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-pirrolidina-1-carboxílico; **#43**: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#44**: 1-Bencil-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#45**: 1-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#46**: 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#47**: 1-(3-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#48**: Éster ter-butílico del ácido 4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; **#49**: Éster ter-butílico del ácido 4-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; **#50**: Éster ter-butílico del ácido 4-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; **#51**: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#52**: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#53**: 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#54**: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#55**: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-urea; **#56**: 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-urea; **#57**: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-urea; **#58**: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#59**: 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#60**: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#61**: Éster 1-ter-butílico del ácido (2R,4R)-4-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico; **#62**: Éster 1-ter-butílico del ácido (2R,4R)-4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico; **#63**: Ácido (2R,4R)-4-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-2-carboxílico; **#64**: Ácido (2R,4R)-4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-2-carboxílico; **#65**: 1-(2-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#66**: 1-(3-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#67**: 1-(2-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#68**: 1-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-fenil-urea; **#69**: 1-(4-Bromo-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-

urea; **#70:** 1-(3,5-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#71:** 1-(4-Metoxi-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#72:** 1-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea; **#73:** 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#74:** 1-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#75:** 1-(3-Metoxi-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#76:** 1-(3-Acetil-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#77:** Éster 1-ter-butílico del ácido (2S,4S)-4-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico; **#78:** Éster 1-ter-butílico del ácido (2S,4S)-4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1,2-dicarboxílico; **#79:** Ácido (2S,4S)-4-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-2-carboxílico; **#80:** 1-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-p-tolil-urea; **#81:** 1-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; **#82:** Ácido (2S,4S)-4-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-2-carboxílico; **#83:** 1-[4-(2-Azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; **#84:** 1-[4-(2-Azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#85:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#86:** 1-[4-(2-Azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#87:** 1-[4-(2-Azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-urea; **#88:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#89:** Éster ter-butílico del ácido 4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-acetilamino]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; **#90:** Éster ter-butílico del ácido 4-[4-isobutoxicarbonilamino-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; **#91:** Éster ter-butílico del ácido 4-[4-isopropoxycarbonilamino-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; **#92:** Éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-carbámico; **#93:** 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-acetamida; **#94:** Éster isobutílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-carbámico; **#95:** 2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#96:** 3-Metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-butiramida; **#97:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#98:** Éster etílico del ácido 1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; **#99:** Éster ter-butílico del ácido (1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-carbámico; **#100:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-((S)-3-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#101:** 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#102:** 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#103:** Ácido 1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; **#104:** 1-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#105:** N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#106:** [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 3-metil-but-2-enoico; **#107:** Éster metílico del ácido [(1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carbonil)-amino]-acético; **#108:** Éster metílico del ácido N-(1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-malonámico; **#109:** Ácido [(1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carbonil)-amino]-acético; **#110:** Ácido N-(1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-malonámico; **#111:** Éster metílico del ácido (S)-1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-3-carboxílico; **#112:** 1-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; **#113:** Éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico; **#114:** Ácido (S)-1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-3-carboxílico; **#115:** 1-(3-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#116:** 1-(3-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#117:** 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#118:** Éster metílico del ácido [(S)-1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-3-carbonil)-amino]-acético; **#119:** Ácido [(S)-1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-3-carbonil)-amino]-acético; **#120:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#121:** Éster etílico del ácido 1-(2-{2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[(piperidina-3-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-piperidina-4-carboxílico; **#122:** Éster etílico

del ácido 1-{2-[4-(3-metil-butilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; #123: Éster etílico del ácido 1-{2-[4-butilamino-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; #124: Éster etílico del ácido 1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-pentanoilamino-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; #125: Éster metílico del ácido 1-{2-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico; #126: Éster etílico del ácido 1-{2-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-2-carboxílico; #127: Éster ter-butilico del ácido 4-[4-[3-(2,4-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; #128: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #129: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #130: 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #131: 1-(4-Cloro-bencil)-3-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #132: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; #133: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; #134: Éster etílico del ácido 1-(2-{2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-piperidina-4-carboxílico; #135: Éster metílico del succinato de 1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-ilo; #136: Hexanoato de 1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-ilo; #137: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(4-fluoro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; #138: Éster etílico del ácido (1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-acético; #139: 1-(2,4-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-urea; #140: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #141: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #142: Ácido (1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-acético; #143: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #144: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-metil-butiramida; #145: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #146: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #147: Éster isobutilico del ácido [3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico; #148: Éster metílico del succinato de (S)-1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-3-ilo; #149: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #150: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-metil-butiramida; #151: Éster metílico del ácido 3-(1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-propiónico; #152: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea; #153: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea; #154: Éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-carbámico; #155: Éster isobutilico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-carbámico; #156: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #157: Éster etílico del ácido (1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-3-il)-acético; #158: Éster ter-butilico del ácido 4-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; #159: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-((S)-3-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #160: 2-(4-Fluoro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; #161: 2-(4-Metoxi-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; #162: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #163: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-[2-(3-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #164: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-((R)-3-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #165: 2-(2,4-Difluoro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; #166: N-[4-[2-((2S,6R)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; #167: 1-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #168: [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido pentanoico; #169: [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 3-hidroxi-piridina-2-carboxílico; #170: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-6-trifluorometil-nicotinamida; #171: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-6-metil-nicotinamida; #172: Éster ter-butilico del ácido 5-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico; #173: Éster bencilico del ácido 2-[4-[3-

(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-morfolina-4-carboxílico; **#174:** 1-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(morfolin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-fenil-urea; **#175:** Ácido (1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-3-il)-acético; **#176:** Éster metílico del ácido 4-(4-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-4-oxo-butírico; **#177:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-(2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#178:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-6-hidroxi-nicotinamida; **#179:** {3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-amida del ácido pentanoico; **#180:** {3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-amida del ácido pentanoico; **#181:** N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-6-metil-nicotinamida; **#182:** 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#183:** 1-[4-[2-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; **#184:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#185:** Ácido 1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-pentanoilamino-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; **#186:** 4-Cloro-N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#187:** Éster metílico del ácido 4-(5-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-4-oxo-butírico; **#188:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; **#189:** 1-[4-[2-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea; **#190:** 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-[2-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; **#191:** Ácido 4-(4-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-4-oxo-butírico; **#192:** 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#193:** Éster isopropílico del ácido [4-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico; **#194:** Éster metílico del ácido [(1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-pentanoilamino-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carbonil)-amino]-acético; **#195:** Ácido [(1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-pentanoilamino-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carbonil)-amino]-acético; **#196:** (1H-Benzimidazol-2-il)-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina; **#197:** Ácido 1-{2-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; **#198:** Benzotiazol-2-il-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina; **#199:** Benzooxazol-2-il-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina; **#200:** Éster metílico del ácido [(1-{2-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carbonil)-amino]-acético; **#201:** Éster etílico del ácido 1-{2-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; **#202:** Ácido [(1-{2-[4-(benzooxazol-2-ilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carbonil)-amino]-acético; **#203:** [4-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido pentanoico; **#204:** Éster etílico del ácido 3-(4-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-pentanoilamino-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-propiónico; **#205:** 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea; **#206:** Ácido (4-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-pentanoilamino-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-acético; **#207:** Ácido 3-(4-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-pentanoilamino-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-propiónico; **#208:** N-[4-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-6-trifluorometil-nicotinamida; **#209:** Éster metílico del ácido (4-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-acético; **#210:** Ácido 4-(5-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-4-oxo-butírico; **#211:** Ácido 3-(1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-propiónico; **#212:** Ácido (4-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-acético; **#213:** [4-[2-(3-Metanosulfonil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido pentanoico; **#214:** Éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico; **#215:** Éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico; **#216:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#217:** 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#218:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#219:** 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#220:** 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#221:** 3-Metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-butiramida; **#222:** N-[4-[2-(3-Metoxi-azetidín-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; **#223:** {3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-amida del ácido 4-metil-pentanoico; **#224:** 1-(4-

Cloro-fenil)-3-[4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#225:** N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; **#226:** N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-fenil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; **#227:** 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#228:** 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; **#229:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-urea; **#230:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2-fluoro-fenil)-urea; **#231:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-cloro-fenil)-urea; **#232:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fenil-urea; **#233:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3,5-difluoro-fenil)-urea; **#234:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-urea; **#235:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-urea; **#236:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-p-tolil-urea; **#237:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; **#238:** Éster metílico del ácido (1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-pentanoilamino-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-acético; **#239:** N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; **#240:** Ácido (1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-pentanoilamino-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-acético; **#241:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#242:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#243:** Éster isopropílico del ácido [4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico; **#244:** Éster butílico del ácido [4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico; **#245:** 1-(3-Fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#246:** 1-(2-Fluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#247:** 1-(4-Metoxi-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#248:** 1-(3-Cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#249:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#250:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#251:** 1-[4-[2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; **#252:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#253:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#254:** 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#255:** 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-etoxi]-fenil}-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#256:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#257:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#258:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3,4-difluoro-fenil)-urea; **#259:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; **#260:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-metoxi-fenil)-urea; **#261:** 1-(3-Acetil-fenil)-3-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#262:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea; **#263:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,6-difluoro-fenil)-urea; **#264:** 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#265:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-naftalen-1-il-urea; **#266:** N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-acetamida; **#267:** 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#268:** 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; **#269:** N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; **#270:** 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-fluoro-fenil)-urea; **#271:** [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; **#272:** [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; **#273:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida; **#274:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; **#275:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-metil-butiramida; **#276:** N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metil-butiramida;

#277: N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-metil-butiramida; #278: N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-acetamida; #279: 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea; #280: 4-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #281: 2,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #282: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #283: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida; #284: 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; #285: 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-fluoro-fenil)-urea; #286: 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(2-fluoro-fenil)-urea; #287: [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico; #288: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-fluoro-benzamida; #289: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida; #290: 1-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-p-tolil-urea; #291: 1-(3-Ciano-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #292: 1-(2-Fluoro-5-metil-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #293: N-[4-[2-((2R,6S)-2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; #294: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; #295: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #296: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico; #297: 4-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #298: 1-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea; #299: 1-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; #300: Éster metílico del ácido [1-(2-{2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-acético; #301: Ácido [1-(2-{2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-amino]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-acético; #302: 3-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #303: 2-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #304: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; #305: [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(4-cloro-fenil)-amina; #306: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-ciclopropil-acetamida; #307: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-ciclopentil-acetamida; #308: [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico; #309: [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; #310: [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; #311: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-urea; #312: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-fenil]-urea; #313: 2-(4-Cloro-fenil)-2,2-difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; #314: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; #315: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; #316: 1-(4-Bromo-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #317: 1-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-urea; #318: 1-[4-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea; #319: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #320: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #321: 1-[4-[2-((2S,6R)-2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; #322: Éster ter-butílico del ácido 4-(2-{2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenoxi}-etil)-piperidina-1-carboxílico; #323: Éster ter-butílico del ácido 4-{2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-fenoximetil}-piperidina-1-carboxílico; #324: 1-[4-[2-((2R,6S)-2,6-Dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea; #325: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-[2-((2S,6R)-2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; #326: N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-metil-butiramida; #327: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #328: 2-(4-Cloro-fenil)-2,2-difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; #329: 1-(4-Cloro-fenil)-3-{3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil}-urea; #330: 3-Metil-N-{3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-

[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil}-butiramida; #331: Éster ter-butilico del ácido (R)-2-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-1-carboxílico; #332: Éster ter-butilico del ácido 4-{2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-fenoximetil}-piperidina-1-carboxílico; #333: 5-Cloro-tiofeno-2-carboxílico acid [3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida; #334: 1-[4-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #335: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #336: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #337: [4-[2-(4-Metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #338: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #339: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-2-piperidin-2-il-etoxi)-fenil]-urea; #340: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #341: N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; #342: N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-2,2-difluoro-acetamida; #343: N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #344: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #345: [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #346: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea; #347: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #348: [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #349: Éster etílico del ácido (R)-4-benciloxi-2-{2-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-1-carboxílico; #350: 1-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #351: 1-[4-(2-Azepan-1-il-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; #352: Éster isopropílico del ácido [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico; #353: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-((R)-1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #354: N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-2,2-difluoro-acetamida; #355: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea; #356: 1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-3-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea; #357: [4-(1-Metil-piperidin-4-ilmetoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #358: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea; #359: 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea; #360: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida; #361: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; #362: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-ciclopentil-acetamida; #363: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #364: Éster ter-butilico del ácido (R)-3-[4-[2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; #365: Éster ter-butilico del ácido (R)-3-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; #366: Éster ter-butilico del ácido (R)-3-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; #367: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-acetamida; #368: 2-(4-Cloro-fenil)-2,2-difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-acetamida; #369: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; #370: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #371: 2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-acetamida; #372: 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-urea; #373: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #374: Éster ter-butilico del ácido 4-[4-acetilamino-2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; #375: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #376: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-(1-metil-2-morfolin-4-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; #377: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; #378: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #379: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,3-difluoro-fenil)-urea; #380: [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; #381: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; #382: [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-amida del ácido

tiofeno-2-carboxílico; #383: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; #384: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4,5-trifluoro-fenil)-urea; #385: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,3,4-trifluoro-fenil)-urea; #386: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #387: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-4-cloro-benzamida; #388: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida; #389: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #390: 4-Cloro-N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #391: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #392: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; #393: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-urea; #394: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; #395: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-4-cloro-benzamida; #396: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida; #397: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #398: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-acetamida; #399: 4-Fluoro-N-[3-(4-fluoro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #400: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(4-fluoro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; #401: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #402: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #403: 1-[4-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; #404: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; #405: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #406: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; #407: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #408: 3,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #409: 2,4-Dicloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #410: 3,4-Dicloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #411: 3-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #412: 5-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida; #413: 3,5-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #414: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #415: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-isobutiramida; #416: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico; #417: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-isobutiramida; #418: [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico; #419: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-acetamida; #420: 1-[4-((R)-1-Bencil-pirrolidin-3-iloxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; #421: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #422: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-piperidin-3-iloxi)-fenil]-urea; #423: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-piperidin-3-iloxi)-fenil]-acetamida; #424: 2,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #425: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #426: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-trifluorometil-benzamida; #427: N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; #428: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea; #429: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,5-difluoro-fenil)-urea; #430: N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-cloro-benzamida; #431: N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-benzamida; #432: [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico; #433: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-piperidin-3-iloxi)-fenil]-acetamida; #434: 2-(4-Cloro-fenil)-2-hidroxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-piperidin-3-iloxi)-fenil]-acetamida; #435: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #436: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-tiofen-2-il-acetamida; #437: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-propionamida; #438: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-

(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea; #439: 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-urea; #440: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #441: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3,4-difluoro-benzamida; #442: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-urea; #443: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-acetamida; #444: 3,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-benzamida; #445: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #446: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #447: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(4-fluoro-fenil)-2-idroxi-acetamida; #448: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-fenil)-2-idroxi-acetamida; #449: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida; #450: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida; #451: N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #452: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #453: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3,4-difluoro-benzamida; #454: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #455: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida; #456: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3,4-difluoro-benzamida; #457: N-[4-[2-(2-Metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #458: 3-Fluoro-N-[4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; #459: 3,4-Difluoro-N-[4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; #460: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #461: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-propionamida; #462: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionamida; #463: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-tiazol-2-il-propionamida; #464: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-piridin-3-il-propionamida; #465: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-idroxi-fenil)-propionamida; #466: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida; #467: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida; #468: 2,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #469: 3,4-Dicloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #470: N-[4-[2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #471: N-[4-[2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #472: N-[4-[2-((S)-3-Fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metil-benzamida; #473: 3-Fluoro-N-[4-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; #474: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-4-fluoro-benzamida; #475: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-fluoro-benzamida; #476: 4-Cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-metil-2-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-benzamida; #477: 2-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #478: 1-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea; #479: 4-Cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #480: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #481: N-[4-[2-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #482: N-[4-[2-(4-Fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #483: 3,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #484: 3-Cloro-4-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #485: 4-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #486: 4-Fluoro-3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #487: 3-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #488: 3-Fluoro-4-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #489: 4-Cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #490: 3,4-Dicloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #491: 4-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #492: N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #493: 3-Cloro-4-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-

etoxi)-fenil]-benzamida; **#494:** 4-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#495:** 3-Fluoro-4-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#496:** 4-Fluoro-3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#497:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; **#498:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-cloro-benzamida; **#499:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-metil-benzamida; **#500:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#501:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-cloro-benzamida; **#502:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#503:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; **#504:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-cloro-benzamida; **#505:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-metil-benzamida; **#506:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#507:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-cloro-benzamida; **#508:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#509:** 4-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#510:** 4-Metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#511:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida; **#512:** 3-Cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#513:** 3-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#514:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(2-metil-2-morfolin-4-il-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#515:** N-[4-(2-Metil-2-morfolin-4-il-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#516:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida; **#517:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida; **#518:** N-[4-(2-Metil-2-morfolin-4-il-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#519:** 4-Cloro-3-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#520:** 4-Cloro-N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida; **#521:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-propionamida; **#522:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-fluoro-fenil)-propionamida; **#523:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-propionamida; **#524:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; **#525:** 3,4-Dicloro-N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#526:** 3-Cloro-N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida; **#527:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#528:** 3-Cloro-N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#529:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-metil-benzamida; **#530:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida; **#531:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-metoxi-benzamida; **#532:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-metil-benzamida; **#533:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#534:** 2,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; **#535:** 3-Cloro-4-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; **#536:** N-[4-[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#537:** 4-Fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metil-benzamida; **#538:** 3-Cloro-4-fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; **#539:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#540:** 3-Cloro-4-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-benzamida; **#541:** 4-Cloro-3-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#542:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-piridin-3-il-propionamida; **#543:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-tiofen-2-il-propionamida; **#544:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-tiazol-2-il-propionamida; **#545:** 3-Cloro-N-[4-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-benzamida; **#546:** N-[4-[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-metil-benzamida; **#547:** 4-Fluoro-3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-benzamida; **#548:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; **#549:** [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-

il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico ; **#550:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-dicloro-fenil)-propionamida; **#551:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2-cloro-fenil)-propionamida; **#552:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,6-dicloro-fenil)-propionamida; **#553:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-metoxi-fenil)-propionamida; **#554:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-hidroxifenil)-propionamida; **#555:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#556:** 3-Cloro-4-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-benzamida; **#557:** [3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico; **#558:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida; **#559:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida; **#560:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida; **#561:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-3-metil-benzamida; **#562:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-isonicotinamida; **#563:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-nicotinamida; **#564:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#565:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-ciano-benzamida; **#566:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#567:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometoxi-benzamida; **#568:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#569:** 3,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#570:** 4-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#571:** 4-Fluoro-3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#572:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#573:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-fluoro-4-trifluorometil-benzamida; **#574:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida; **#575:** N-[4-[2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#576:** 3-Cloro-4-fluoro-N-[4-[2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; **#577:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; **#578:** 3-Cloro-4-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; **#579:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3,4-difluoro-benzamida; **#580:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; **#581:** N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida; **#582:** 4-Fluoro-N-[4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#583:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; **#584:** N-[4-[2-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#585:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3,4-difluoro-benzamida; **#586:** N-[4-[2-((S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#587:** N-[4-((S)-4-Bencil-morfolin-3-ilmetoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#588:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#589:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#590:** 1-[4-[2-(2-Metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea; **#591:** 1-[4-[2-(2-Metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; **#592:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-morfolin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#593:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-1-morfolin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#594:** N-[4-((R)-4-Bencil-morfolin-3-ilmetoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#595:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-benzamida; **#596:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida; **#597:** 3-Fluoro-N-[4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#598:** 3,4-Difluoro-N-[4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; **#599:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; **#600:** N-[4-[2-(4-Metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#601:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-

cloro-benzamida; **#602:** N-[4-[2-(4-Metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#603:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-benzamida; **#604:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#605:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#606:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida; **#607:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-3-metil-benzamida; **#608:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida; **#609:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#610:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#611:** 1-[4-[2-(4-Metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea; **#612:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida; **#613:** 1-[4-[2-(4-Metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; **#614:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida; **#615:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; **#616:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-4-cloro-benzamida; **#617:** 1-[4-((R)-4-Bencil-morfolin-3-il-metoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#618:** 4-Cloro-N-[4-[2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; **#619:** 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-[2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; **#620:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida; **#621:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida; **#622:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#623:** 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-acetamida; **#624:** 4-Fluoro-3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; **#625:** N-[4-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#626:** N-[4-[2-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#627:** N-[4-[2-[4-(3-Metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#628:** 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-[2-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; **#629:** 4-Fluoro-3-metil-N-[4-[2-[4-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; **#630:** 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; **#631:** 1-(4-Cloro-bencil)-3-[4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#632:** 1-(4-Fluoro-bencil)-3-[4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; **#633:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#634:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#635:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3,4-difluoro-benzamida; **#636:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-4-fluoro-benzamida; **#637:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-fluoro-benzamida; **#638:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; **#639:** N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3,4-dicloro-benzamida; **#640:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#641:** N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3,4-difluoro-benzamida; **#642:** 1-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-urea; **#643:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-(4-fluoro-bencil)-urea; **#644:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#645:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3,4-difluoro-benzamida; **#646:** 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-(4-fluoro-bencil)-urea; **#647:** 4-Cloro-N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; **#648:** 1-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-urea; **#649:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-fluoro-bencil)-urea; **#650:** 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(3-fluoro-bencil)-urea; **#651:** Éster etílico del ácido 4-[2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-trifluorometil-

benzoilamino)-fenoxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; #652: N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-4-fluoro-benzamida; #653: Éster etílico del ácido 4-{2-[4-(3-fluoro-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; #654: Éster etílico del ácido 4-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; #655: Éster ter-butilico del ácido (1-{2-[4-(3-fluoro-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-carbámico; #656: Éster ter-butilico del ácido (1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-carbámico; #657: Éster ter-butilico del ácido (1-{2-[4-[2-(4-cloro-fenil)-acetilamino]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-carbámico; #658: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bencil-urea; #659: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #660: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida; #661: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; #662: Éster etílico del ácido (1-{2-[4-(3-fluoro-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-carbámico; #663: Éster etílico del ácido (1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-carbámico; #664: 1-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-urea; #665: 1-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-3-(3-trifluorometil-fenil)-urea; #666: 1-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea; #667: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-acetamida; #668: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #669: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #670: N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-cloro-benzamida; #671: 1-(3-Fluoro-bencil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea; #672: 4-Cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-benzamida; #673: 3,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-benzamida; #674: N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; #675: 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea; #676: 1-(4-Fluoro-bencil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea; #677: N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-fluoro-benzamida; #678: N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; #679: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #680: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #681: 4-Cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-benzamida; #682: 3,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-benzamida; #683: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-acetamida; #684: 1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-urea; #685: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-urea; #686: 1-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-fenil]-urea; #687: N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; #688: N-[4-(3-Imidazol-1-il-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #689: N-[4-(3-Imidazol-1-il-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #690: 2-(4-Cloro-fenil)-N-[4-(3-imidazol-1-il-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida; #691: 1-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(3-imidazol-1-il-propoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea; #692: 1-[4-((S)-4-Bencil-morfolin-3-ilmetoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; #693: 1-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-morfolin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; #694: N-[4-((S)-4-Bencil-morfolin-3-ilmetoxi)-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #695: 3-Cloro-N-{3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metil-3-oxo-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-benzamida; #696: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-morfolin-3-ilmetoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #697: 4-{2-[2-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-4-metil-morfolin-4-io; #698: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2-fluoro-bencil)-urea; #699: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-fluoro-bencil)-urea; #700: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-bencil)-urea; #701: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-dicloro-bencil)-urea; #702: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(1-fenil-etil)-urea; #703: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-

trifluorometil-benzamida; #704: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida; #705: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-benzamida; #706: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-4-fluoro-benzamida; #707: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; #708: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-cloro-benzamida; #709: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-trifluorometil-bencil)-urea; #710: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-bencil)-urea; #711: 1-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea; #712: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-bencil)-urea; #713: Amida del ácido (S)-1-{2-[2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico; #714: N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-formil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; #715: Amida del ácido 1-{2-[2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; #716: Amida del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; #717: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-acetamida; #718: Éster ter-butilico del ácido (1-{2-[2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-carbámico; #719: N-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #720: N-[4-[2-(4-Acetilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #721: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2-cloro-bencil)-urea; #722: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2-fluoro-bencil)-urea; #723: Dimetilamida del ácido 4-{2-[2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; #724: N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; #725: N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; #726: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #727: 3-Cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #728: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #729: 3-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #730: 3,4-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #731: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #732: 3-Fluoro-4-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #733: 3-Metoxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida; #734: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-bencil)-urea; #735: N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; #736: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-fluoro-bencil)-urea; #737: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2-fluoro-bencil)-urea; #738: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-fluoro-bencil)-urea; #739: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida; #740: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida; #741: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-2-fluoro-benzamida; #742: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-metoxi-benzamida; #743: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-metil-benzamida; #744: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida; #745: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-3-metil-benzamida; #746: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-bencil-urea; #747: Amida del ácido 1-{2-[4-(3-fluoro-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; #748: Amida del ácido 4-{2-[4-(3-fluoro-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; #749: 1-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-benzoil-urea; #750: N-[4-[2-(7-Aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; #751: N-{3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; #752: 3-Fluoro-N-[4-[2-(4-formil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; #753: 3-Fluoro-N-[4-[2-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; #754: 3-Fluoro-N-{3-(2-metil-

2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-benzamida; #755: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida; #756: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-oxo-2-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #757: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #758: N-[4-[2-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #759: 2,5-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; #760: 3,5-Dimetoxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; #761: 3,5-Difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; #762: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-fenil-acetamida; #763: 2-(2-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-acetamida; #764: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida; #765: 2-(2-Metoxi-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-acetamida; #766: 2-(3-Fluoro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-acetamida; #767: 2-(3-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-acetamida; #768: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida; #769: 2-(3-Metoxi-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-acetamida; #770: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-m-tolil-acetamida; #771: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-p-tolil-acetamida; #772: 2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-acetamida; #773: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-o-tolil-acetamida; #774: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]diazepan-1-il)-etoxi]-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #775: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metil-[1,4]diazepan-1-il)-etoxi]-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #776: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #777: 1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-3-(3-fluoro-bencil)-urea; #778: N-[4-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida; #779: [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico; #780: [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico; #781: [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico; #782: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-formil-[1,4]diazepan-1-il)-etoxi]-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #783: 1-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-fluoro-bencil)-urea; #784: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #785: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-il)-etoxi]-fenil]-3-metil-benzamida; #786: Amida del ácido 4-{2-[4-(2,4-difluoro-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; #787: N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-fluoro-benzamida; #788: Amida del ácido 1-{2-[2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-fluoro-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; #789: 3-Metoxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-trifluorometil-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; #790: N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-2,4-difluoro-benzamida; #791: Amida del ácido 4-{2-[4-(3-metoxi-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazina-1-carboxílico; #792: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-piridin-3-il-acetamida; #793: 2-(2-Fluoro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-acetamida; #794: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida; #795: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-tiofen-2-il-acetamida; #796: 3-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperazin-1-il)-etoxi]-fenil]-benzamida; #797: N-[4-[2-(4-Ciclopropanocarbonil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida; #798: 3-Fluoro-N-[4-[2-(4-isobutiril-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida; #799: N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il)-etoxi]-fenil]-2-piridin-2-il-acetamida; #800: Amida del ácido (R)-1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico; #801: Amida del ácido (R)-1-{2-[4-(3-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico; #802: Amida del ácido (S)-1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico; #803: Amida del ácido (S)-1-{2-[4-(3-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico; #804: Amida del ácido (S)-1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico; #805: N-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida; #806: N-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; #807: N-[4-[2-(4-Amino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-

metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; **#808:** [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; **#809:** [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-(4-cloro-fenil)-amina; **#810:** [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-(4-fluoro-fenil)-amina; **#811:** [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-(3-fluoro-fenil)-amina; **#812:** [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(4-trifluorometil-fenil)-amina; **#813:** [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(4-fluoro-fenil)-amina; **#814:** [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(3-cloro-fenil)-amina; **#815:** [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(3-fluoro-fenil)-amina; **#816:** [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(3,4-difluoro-fenil)-amina; **#817:** [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(4-trifluorometoxi-fenil)-amina; **#818:** [3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-piridin-3-il-amina; **#819:** 1-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(1-metil-piperidin-4-il-etoxi)-fenil]}-3-(4-cloro-fenil)-urea; **#820:** [3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico; **#821:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida; **#822:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(4-cloro-fenil)-acetamida; **#823:** 3,4-Dicloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida; **#824:** N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida; **#825:** N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida; **#826:** 4-Fluoro-N-[4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; **#827:** N-[4-[2-(8-Acetil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida; **#828:** N-[4-[2-(3-Acetil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida; **#829:** N-[4-[2-(8-Acetil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida; **#830:** N-[4-[2-(3-Acetil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-8-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida; **#831:** Éster ter-butilico del ácido (S)-3-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; **#832:** Éster ter-butilico del ácido (R)-3-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; **#833:** Éster ter-butilico del ácido (R)-2-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-pirrolidina-1-carboxílico; **#834:** Éster ter-butilico del ácido (R)-2-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-pirrolidina-1-carboxílico; **#835:** 1-(4-Cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-urea; y **#836:** 1-(4-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea.

Además, los compuestos individuales y géneros químicos de la presente invención, tal como la Fórmula (Ia) y demás fórmulas relacionadas, abarcan todas sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y, en especial, hidratos.

Se entiende que la presente invención abarca cada diastereoisómero, cada enantiómero y sus mezclas, de cada compuesto y fórmulas genéricas que se divulgan en este documento tal como si se divulgaran individualmente con la designación estereoquímica específica para cada átomo quiral, por ejemplo, el carbono.

Los compuestos de Fórmula (Ia) de la presente invención se pueden preparar según los esquemas de síntesis generales de las Figuras 1 a 12 así como según los procedimientos pertinentes publicados en la literatura usados por las personas versadas en la materia. Los reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen de aquí en adelante en los ejemplos de trabajo. Se pueden efectuar protecciones y desprotecciones mediante procedimientos que son de conocimiento general en la técnica (ver, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3a Edición, 1999 [Wiley]; que se incorpora por referencia en su totalidad a este documento).

La presente invención también abarca diastereoisómeros e isómeros ópticos, por ej. mezclas de enantiómeros que incluyen mezclas racémicas, además de enantiómeros y diastereoisómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos de la invención. La separación de los isómeros individuales (por ejemplo, mediante HPLC quiral, recristalización de una mezcla diastereoisomérica y semejantes) o síntesis selectiva (como la síntesis enantioméricamente selectiva y semejantes) de los isómeros individuales se logra mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por las personas versadas en la materia.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Además de los anteriores usos beneficiosos de los moduladores de la actividad del receptor 5-HT_{2A} divulgados en este documento, se piensa que los compuestos divulgados en este documento son útiles para tratar varias enfermedades y trastornos adicionales y para mejorar sus síntomas. Entre éstos se encuentran los siguientes:

1. Terapias antiplaquetarias (afecciones relacionadas con la agregación plaquetaria):

Los agentes antiplaquetarios (antiplaquetarios) se recetan para diversas afecciones. Por ejemplo, en la arteriopatía coronaria se usan para ayudar a prevenir el infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en pacientes con riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos obstructivos (por ej., trombosis de las coronarias).

En un infarto de miocardio (ataque al corazón), el músculo cardíaco no recibe suficiente sangre oxigenada como resultado de un bloqueo en las coronarias. Si los antiplaquetarios se administran durante el ataque o inmediatamente después (preferentemente dentro de 30 minutos), pueden reducir el daño cardíaco.

Un accidente isquémico transitorio ("TIA" o "mini-accidente cerebrovascular") es una breve interrupción del flujo de oxígeno al cerebro debido a una reducción del flujo sanguíneo arterial, generalmente debida a un coágulo de sangre obstructivo. Se ha encontrado que los fármacos antiplaquetarios son eficaces para prevenir los accidentes isquémicos transitorios.

La angina es un dolor, sensación de presión o molestia temporal en el pecho que suele ser recurrente, causada por un flujo insuficiente de sangre oxigenada (isquemia) hacia algunas partes del corazón. En los pacientes con angina, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de la angina y el riesgo de un infarto de miocardio.

Un accidente cerebrovascular es un acontecimiento en el cual el cerebro no recibe suficiente sangre oxigenada, generalmente debido al bloqueo de un vaso cerebral por presencia de un coágulo sanguíneo. En pacientes de alto riesgo, se ha encontrado que la administración regular de antiplaquetarios previene la formación de coágulos que causan el primer o segundo accidente cerebrovascular.

La angioplastia es una técnica basada en un catéter utilizado para abrir arterias obstruidas por un coágulo de sangre. Inmediatamente después de esta intervención, se puede colocar una endoprótesis vascular o no, pero en cualquier caso los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos adicionales después del procedimiento o los procedimientos.

La cirugía de derivación aortocoronaria (bypass) es una operación en la cual se extirpa una arteria o una vena de alguna otra parte del organismo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada, desviando el flujo sanguíneo alrededor del bloqueo y a través del nuevo vaso injertado. Después de la intervención, los antiplaquetarios pueden ayudar a reducir el riesgo de coágulos sanguíneos secundarios.

La fibrilación auricular es el tipo más común de latido irregular del corazón (arritmia). La fibrilación auricular afecta a unas dos millones de personas por año en los Estados Unidos. En la fibrilación auricular, las aurículas (que son las cavidades superiores del corazón) rápidamente disparan señales eléctricas que las hace tiritar en vez de contraerse con regularidad. El resultado es un latido cardíaco anormalmente rápido y muy irregular. Cuando los antiplaquetarios se administran después de un episodio de fibrilación auricular, pueden reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en el corazón y su desplazamiento hacia el cerebro (embolia).

Los receptores 5-HT_{2A} se expresan en el músculo liso de los vasos sanguíneos y la 5-HT secretada por las plaquetas activadas causa vasoconstricción y la activación de más plaquetas durante la coagulación. Hay pruebas de que un agonista inverso de 5-HT_{2A} puede inhibir la agregación plaquetaria y así servir de tratamiento potencial como terapia antiplaquetaria (ver Satimura, K, y col., Clin Cardiol 2002 enero 25 (1):28-32; y Wilson, H.C y col., Thromb Haemost 1991 septiembre 2;66(3):355-60).

Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} se pueden usar para tratar, por ejemplo, la claudicación o insuficiencia arterial periférica además de complicaciones cardiovasculares (ver Br. Med. J. 298: 424 – 430, 1989), la trombosis arterial (ver, Pawlak, D. y col. Thrombosis Research 90: 259 – 270, 1998), aterosclerosis (ver, Hayashi, T. y col. Atherosclerosis 168: 23 – 31, 2003), la vasoconstricción causada por la serotonina (ver, Fujiwara, T. y Chiba, S. Journal of Cardiovascular Pharmacology 26: 503 – 510, 1995), la reestenosis arterial después de la angioplastia o colocación de una endoprótesis "vascular" (ver, Fujita, M. y col. Am Heart J. 145:e16 2003). También se puede usar como agente único o en combinación con la terapia trombolítica, por ejemplo, tPA (ver, Yamashita, T. y col. Haemostasis 30:321 – 332, 2000), para lograr la cardioprotección después de un infarto de miocardio o después de una disfunción de miocardio posterior a la isquemia (ver, Muto, T. y col. Mol. Cell. Biochem. 272: 119-132, 2005).

o para proteger contra la lesión isquémica durante una intervención percutánea de las coronarias (ver, Horibe, E. *Circulation Research* 68: 68 – 72, 2004) y semejantes, incluidas las complicaciones resultantes.

Los antagonistas inversos de 5-HT_{2A} pueden aumentar la concentración de adiponectina circulante en los pacientes, lo cual sugiere que también serían útiles para proteger a los pacientes contra afecciones vinculadas con la adiponectina, por ejemplo, lesión por reperfusión luego de isquemia de miocardio y arteriosclerosis (ver Nomura, Shosaku, y col. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2005, **16**, 423-428).

Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} divulgados en este documento mejoran la microcirculación en pacientes que necesitan terapia antiplaquetaria al antagonizar los productos vasoconstrictores de las plaquetas agregadas, en las indicaciones antes descritas, entre otras. Por lo tanto, en algunas representaciones, la presente invención proporciona métodos para reducir la agregación plaquetaria en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento. En representaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para tratar la arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular o un síntoma de cualquiera de los anteriores, en un paciente que necesite el tratamiento, que comprende administrarle al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento.

En representaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un paciente sometido a angioplastia o cirugía de derivación aortocoronaria (bypass), o un paciente que sufra de fibrilación auricular, que comprende administrarle al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento en el momento de presentarse dicho riesgo.

2. Asma

La 5-HT (5-hidroxitriptamina) se ha vinculado a la fisiopatología del asma aguda (ver Cazzola, M. y Matera, M.G, *TIPS*, 2000, 21, 13; y De Bie, J.J. y col., *British J. Pharm.*, 1998, 124, 857-864). Los compuestos de la presente invención divulgados en este documento son útiles para tratar el asma y sus síntomas. Por lo tanto, en algunas representaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar el asma en un paciente que necesite el tratamiento, que comprende administrarle al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento. En representaciones adicionales, se proporcionan métodos para tratar un síntoma de asma en un paciente que necesite tratamiento, que comprende administrarle al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento.

3. Agitación

La agitación es un síndrome de conducta bien reconocido con una gama de síntomas que incluyen la hostilidad, excitación extrema, impulsividad mal controlada, tensión y falta de cooperación (ver Cohen-Mansfield J, y Billig, N., (1986), *Agitated Behaviors in the Elderly. I. A Conceptual Review. J Am Geriatr Soc* 34(10): 711-721).

La agitación es común en los ancianos y suele estar asociada con la demencia tal como la causada por la enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, que son enfermedades degenerativas del sistema nervioso y por enfermedades que afectan los vasos sanguíneos, tal como accidente cerebrovascular, o demencia por infartos múltiples, causada por múltiples ataques cerebrovasculares que también provocan la demencia. La enfermedad de Alzheimer constituye aproximadamente el 50% al 70% de todas las demencias (ver Koss E, y col., (1997), *Assessing patterns of agitation in Alzheimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis Assoc Disord* 11(supl 2):S45-S50).

Se estima que un 5 por ciento de las personas mayores de 65 años y hasta el 20 por ciento de las personas mayores de 80 sufren de demencia; entre éstas, casi la mitad tiene alteraciones de la conducta tales como agitación, deambulación errante y arrebatos de violencia.

Las conductas agitadas también se manifiestan en ancianos que tienen las facultades cognitivas intactas y en personas con trastornos psiquiátricos que no son demencia.

La agitación suele tratarse con medicamentos antipsicóticos tales como el haloperidol en hogares de ancianos y otros albergues de salud. Hay evidencia reciente que los agentes que actúan a nivel de los receptores 5-HT_{2A} en el cerebro reducen la agitación en los pacientes, incluso en casos de demencia por enfermedad de

Alzheimer (ver Katz, I.R., y col., *J Clin Psychiatry* 1999 Feb., 60(2):107-115; y Street, J.S., y col., *Arch Gen Psychiatry* 2000 oct., 57(10):968-976).

Los compuestos de la invención divulgados en este documento son útiles para tratar la agitación y sus síntomas. Por lo tanto, en algunas representaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar la agitación en un paciente que necesite dicho tratamiento que comprende administrarle al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento. En algunas representaciones, la agitación se debe a un trastorno psiquiátrico que no es demencia. En algunas representaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar la agitación o uno de sus síntomas en un paciente que sufre de demencia, que significa administrarle al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento. En algunas representaciones de tales métodos, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, o demencia debida a enfermedades que afectan los vasos sanguíneos, incluidos, entre otros, el accidente cerebrovascular y demencia por infartos múltiples. En algunas representaciones, se proporcionan métodos para tratar la agitación o uno de sus síntomas en un paciente que necesite dicho tratamiento, donde el paciente es un anciano con las facultades cognitivas intactas, que comprende administrarle al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento.

4. Terapia que suplementa el haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos:

La esquizofrenia es un trastorno psicopático de origen desconocido, que generalmente se presenta por primera vez a principios de la vida adulta, y que tiene varias características, síntomas psicóticos, progresión, desarrollo en fases y deterioro de la conducta social y capacidad profesional en un nivel inferior al máximo logrado. Los síntomas psicóticos característicos son trastornos del contenido de los pensamientos (pensamientos múltiples, fragmentarios, incoherentes, ilógicos o sencillamente delirantes o con ideas de persecución) y de mentalidad (pérdida de asociación, vuelos imaginativos, incoherencia que llega hasta la incomprensibilidad), y trastornos de la percepción (alucinaciones), de las emociones (superficiales o inadecuadas), de la autopercepción, de intenciones e impulsos, de relaciones humanas, y finalmente trastornos psicomotores tales como la catatonia. Este trastorno también tiene otros síntomas asociados (ver, *American Statistical and Diagnostic Handbook*).

El haloperidol (Haldol) es un potente antagonista del receptor D₂ de la dopamina. Se receta ampliamente para los síntomas agudos de la esquizofrenia y es muy eficaz para los síntomas positivos de la esquizofrenia. Sin embargo, Haldol no es eficaz para los síntomas negativos de la esquizofrenia y de hecho puede provocar síntomas negativos además de la disfunción cognitiva. De acuerdo con algunos métodos de la invención, si se agrega un agonista inverso de 5-HT_{2A} concomitantemente con Haldol es posible reducir la dosis de Haldol sin perder sus efectos sobre los síntomas positivos, y al mismo tiempo se reducen o eliminan los efectos inductivos sobre los síntomas negativos, y se prolonga el intervalo entre los episodios de esquizofrenia.

El haloperidol se usa para tratar diversos trastornos de la conducta, psicosis farmacógena, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos maníacos, psicosis (orgánica y sin especificación), trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia (aguda, crónica y sin especificación). Otros usos incluyen el tratamiento del autismo infantil, corea de Huntington, y náusea y vómitos debidos a la quimioterapia y anticuerpos quimioterapéuticos. La administración de agonistas inversos de 5-HT_{2A} divulgados en este documento junto con el haloperidol también es beneficioso para estas indicaciones.

En algunas representaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar un trastorno de la conducta, psicosis farmacógena, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos maníacos, psicosis (orgánica y sin especificación), trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia (aguda, crónica y sin especificación) que comprende administrarle al paciente un antagonista del receptor D₂ de la dopamina y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento.

En algunas representaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar un trastorno de la conducta, psicosis farmacógena, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos maníacos, psicosis (orgánica y sin especificación), trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia (aguda, crónica y sin especificación) que comprende administrarle al paciente el haloperidol y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento.

En algunas representaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar el autismo infantil, corea de Huntington, o náusea y vómitos debidos a quimioterapia o anticuerpos quimioterapéuticos, que comprende administrarle al paciente un antagonista del receptor D₂ de la dopamina y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento.

En algunas representaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar el autismo infantil, corea de Huntington, o náusea y vómitos debidos a quimioterapia o anticuerpos quimioterapéuticos, que comprende administrarle al paciente el haloperidol y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento.

En representaciones adicionales, la presente invención proporciona métodos para tratar la esquizofrenia en un paciente que necesite tratamiento que comprende administrarle al paciente un antagonista del receptor D₂ de la dopamina y un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento. Preferentemente, el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

La administración del antagonista del receptor D₂ de la dopamina puede ser concomitante con la administración del agonista inverso de 5-HT_{2A}, o se pueden administrar en diferente horario. Las personas versadas en el tema fácilmente podrán determinar los regímenes posológicos apropiados para lograr la más eficaz reducción o eliminación de los efectos dañinos del haloperidol. En algunas representaciones, el haloperidol y el agonista inverso de 5-HT_{2A} se administran en una sola forma posológica, y en otras representaciones se administran en formas posológicas diferentes.

La presente invención además proporciona métodos para aliviar los síntomas negativos de la esquizofrenia provocados por la administración del haloperidol a un paciente que sufre de esquizofrenia, que comprende administrarle al paciente un agonista inverso de 5-HT_{2A} tal como se divulga en este documento.

5. Trastornos del sueño

En la Encuesta sobre el Sueño en Estados Unidos de 2002 (Sleep in America Poll) realizada por la National Sleep Foundation, más de la mitad de los adultos encuestados (58%) dijeron que habían tenido uno o más síntomas de insomnio por lo menos algunas noches por semana en el año pasado. Además, el 35% dice que sufren síntomas semejantes al insomnio todas las noches o casi todas las noches.

El ciclo de sueño normal y la arquitectura del sueño se pueden alterar por diversas causas orgánicas e influencias ambientales. Según la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (International Classification of Sleep Disorders), se reconocen más de 80 trastornos del sueño. Los compuestos de la presente invención son eficaces, por ejemplo, para uno o más de los siguientes trastornos del sueño (ICSD – International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. *Diagnostic Classification Steering Committee*, American Sleep Disorders Association, 1990):

A. DISOMNIAS

a. Trastornos del sueño intrínsecos:

Insomnio fisiopsicológico, mala percepción del estado de sueño, insomnio idiopático, síndrome de apnea obstructiva durante el sueño, síndrome de apnea central durante el sueño, síndrome de hipoventilación alveolar central, trastorno de movimiento periódico de las extremidades, síndrome de piernas intranquilas y trastorno del sueño intrínseco sin especificación.

b. Trastornos del sueño extrínsecos:

Higiene inadecuada del sueño, trastorno del sueño ambiental, insomnio por altura, trastorno del sueño por ajuste, síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño por fijación de límites, trastorno de asociación vinculado al inicio del sueño, síndrome de comer o beber durante la noche, trastorno del sueño dependiente de hipnóticos, trastorno del sueño dependiente de estimulantes, trastorno del sueño dependiente del alcohol, trastorno del sueño provocado por toxinas, y trastorno del sueño extrínseco sin especificación.

c. Trastornos del sueño por ritmo circadiano:

Síndrome de cambio de huso horario (jet lag), trastorno del sueño por turnos de trabajo, patrón irregular de sueño y vigilia, síndrome de retraso de la fase del sueño, síndrome de fase avanzada del sueño, trastorno de sueño-vigilia fuera de 24 horas y trastorno del sueño por ritmo circadiano sin otra especificación.

B. PARASOMNIAS

a. Trastornos del despertar:

Confusión al despertar, sonambulismo y terrores nocturnos.

b. Trastornos de la transición entre el sueño y la vigilia:

Trastorno de movimientos rítmicos, sobresaltos nocturnos, hablar dormido y calambres nocturnos en las piernas.

C. TRASTORNOS DEL SUEÑO ASOCIADOS A TRASTORNOS MÉDICO-PSIQUIÁTRICOS

a. Asociados con trastornos mentales:

Psicosis, trastornos del humor, trastornos de ansiedad, trastornos por pánico y alcoholismo.

b. Asociados con trastornos neurológicos:

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

c. Asociados con otros trastornos médicos:

Enfermedad del sueño, isquemia cardíaca nocturna, enfermedad pulmonar por obstrucción crónica, asma relacionada al sueño, reflujo gastroesofágico relacionado al sueño, enfermedad de úlcera péptica, síndrome de fibrosis, osteoartritis, artritis reumatoidea, fibromialgia y estado postquirúrgico.

Los efectos de la privación de sueño van más allá de la somnolencia excesiva durante el día. Los que padecen de insomnio crónico dicen sufrir de niveles elevados de estrés, ansiedad, depresión y enfermedades clínicas (National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, *Insomnia Facts Sheet*, oct. 1995). Las pruebas preliminares sugieren que la presencia de un trastorno del sueño que causa una pérdida importante del sueño puede contribuir a una mayor susceptibilidad a las infecciones debido a una inmunosupresión, complicaciones cardiovasculares tales como la hipertensión, arritmias cardíacas, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, menor tolerancia a la glucosa, mayor obesidad y síndrome metabólico. Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir o aliviar estas complicaciones, al mejorar la calidad del sueño.

La clase de medicamentos más comunes para la mayoría de los trastornos del sueño son las benzodiazepinas, pero los efectos adversos de las benzodiazepinas incluyen la sedación durante el día, menor coordinación motora e impedimentos cognitivos. Además, en la conferencia National Institutes of Health Consensus on Sleeping Pills and Insomnia en 1984 se emitieron pautas en las que se contraindicaba el uso de tales sedantes-hipnóticos más allá de 4-6 semanas debido a la preocupación por el mal uso de los fármacos, problemas de dependencia, problemas de abstinencia e insomnio de rebote. Por lo tanto, es deseable contar con un agente farmacológico para tratar el insomnio que sea más eficaz y/o tenga menos efectos secundarios que los usados actualmente. Además, las benzodiazepinas se usan para provocar el sueño pero tienen poco efecto, o ninguno, sobre la mantención del sueño, la consolidación del sueño o el sueño de ondas lentas. Por lo tanto, actualmente los trastornos de mantención del sueño no están bien tratados.

En estudios clínicos con agentes que tienen un mecanismo de acción semejante a los compuestos de la presente invención se ha demostrado un mejoramiento significativo en los parámetros objetivos y subjetivos del sueño, en voluntarios normales sanos y también en pacientes con trastornos del sueño y trastornos del humor [Sharpley AL, y col. Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5-HT_{2A} y 5HT_{2C} Receptors. *Neuropharmacology*, 1994, Vol. 33(3/4):467-71; Winokur A, y col. Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study. *Soc of Biol Psych*, 2000, Vol. 48:75-78; y Landolt HP, y col. Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra. *Neuropsychopharmacology*, 1999, Vol. 21(3):455-66].

Algunos trastornos del sueño a veces se encuentran junto con otras afecciones y por lo tanto dichas afecciones se pueden tratar con los compuestos de la Fórmula (Ia). Por ejemplo, los pacientes que sufren de trastornos del humor típicamente padecen un trastorno del sueño que se puede tratar con los compuestos de la Fórmula (Ia), entre otros. Un agente farmacológico capaz de tratar dos o más afecciones presentes o potenciales, como es el caso de la presente invención, es rentable, permite un mejor cumplimiento y produce menos efectos secundarios que la administración de dos o más agentes.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para el tratamiento de los trastornos del sueño. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un agente farmacéutico que puede ser útil para tratar dos o más afecciones en donde una de ellas es un trastorno del sueño. Los compuestos de la presente invención que se describen en este documento se pueden usar en forma aislada o en combinación con un agente leve que provoca el sueño (es decir, una antihistamina).

Arquitectura del sueño:

El sueño comprende dos estados fisiológicos: el sueño sin movimientos oculares rápidos (NREM) y el sueño de movimientos oculares rápidos (REM). El sueño NREM tiene cuatro etapas, cada una caracterizada por patrones de ondas cerebrales progresivamente más lentas, donde los patrones más lentos indican un sueño más profundo. El sueño llamado delta, etapas 3 y 4 del sueño NREM, es el más profundo y refrescante. Muchos pacientes con trastornos del sueño son incapaces de lograr el sueño refrescante de las etapas 3 y 4. En términos clínicos, los patrones de sueño de los pacientes están fragmentados, de manera que el paciente pasa mucho tiempo alternando entre las etapas 1 y 2 (semi-vigilia) y estando despierto y pasa muy poco tiempo profundamente dormido. Tal como se usa en este documento, el término “arquitectura de sueño fragmentado” corresponde a un individuo, tal como un paciente con trastorno del sueño, que al dormir pasa la mayor parte del tiempo en sueño NREM etapas 1 y 2, que son periodos de sueño ligero del cual la persona puede despertar fácilmente mediante estímulos externos limitados, para alcanzar el estado de vigilia. Así, la persona pasa por ciclos frecuentes de sueño ligero interrumpidos por vigilia frecuente durante todo el periodo de sueño. Muchos trastornos del sueño se caracterizan por una arquitectura de sueño fragmentado. Por ejemplo, muchos pacientes ancianos que se quejan de problemas del sueño tienen dificultades para lograr episodios prolongados de sueño profundo y refrescante (NREM de etapas 3 y 4) y se pasan la mayor parte del tiempo durmiendo con un sueño NREM de etapas 1 y 2.

A diferencia de la arquitectura de sueño fragmentado, tal como se usa en este documento el término “consolidación del sueño” significa un estado en el cual aumenta el número de episodios de sueño NREM, especialmente de etapas 3 y 4 y la duración de esos episodios de sueño, y al mismo tiempo se reduce el número y la duración de los episodios de vigilia. Concretamente, la arquitectura del sueño en el paciente se consolida, lográndose un estado de sueño con más periodos de sueño y menos episodios de vigilia durante la noche, así como más tiempo con sueño de ondas lentas (etapas 3 y 4) y menos oscilaciones de sueño de etapa 1 y 2. Los compuestos de la presente invención pueden eficazmente consolidar los patrones de sueño para que el paciente con sueño fragmentado logre un sueño refrescante de ondas delta durante periodos más largos y uniformes.

A medida que el sueño pase de la etapa 1 a las etapas posteriores, se reducen el ritmo cardíaco y la presión arterial, disminuye el metabolismo y el consumo de glucosa, y se relajan los músculos. Cuando la arquitectura del sueño es normal, el sueño NREM constituye aproximadamente el 75% del sueño total; la etapa 1 constituye del 5% al 10% del sueño total, la etapa 2, aproximadamente el 45-50%, la etapa 3 aproximadamente el 12%, y la etapa 4 el 13-15%. Unos 90 minutos después de conciliar el sueño, el sueño NREM cambia al primer episodio de sueño REM de la noche. El sueño REM constituye aproximadamente el 25% del sueño total. A diferencia del sueño NREM, el sueño REM se caracteriza por un pulso acelerado, respiración rápida y elevada presión arterial, junto con otros patrones fisiológicos semejantes a los que se observan durante la vigilia activa. Por lo tanto, el sueño REM también tiene el nombre “sueño paradójico”. La conciliación del sueño ocurre durante el sueño NREM y demora 10-20 minutos en adultos jóvenes sanos. Las cuatro etapas del sueño NREM junto con una fase REM forman un ciclo de sueño completo que se repite durante todo el sueño, generalmente cuatro o cinco veces. La naturaleza cíclica del sueño es regular y confiable; se produce un periodo REM aproximadamente cada 90 minutos durante la noche. Sin embargo, el primer periodo REM suele ser el más breve; a veces dura menos de 10 minutos, mientras que los periodos REM posteriores pueden durar hasta 40 minutos. Al envejecer, el tiempo entre acostarse y conciliar el sueño va aumentando, y la duración total del sueño por la noche disminuye porque cambia la arquitectura del sueño en una forma que altera la mantención del sueño y la calidad del sueño. Disminuye el sueño NREM (especialmente las etapas 3 y 4) y el sueño REM. Sin embargo, el sueño NREM de etapa 1, que es el más ligero, aumenta con la edad.

Tal como se usa en este documento, el término “potencia delta” es una medida de la duración de actividad EEG entre los límites de 0,5 a 3,5 Hz durante el sueño NREM y se piensa que mide el sueño más profundo y refrescante. La hipótesis es que la potencia delta es una medida de un procedimiento teórico llamado Proceso S y se cree que está inversamente relacionada con la cantidad de sueño que experimenta un individuo en un periodo de sueño determinado. El sueño está controlado por mecanismos homeostáticos; por lo tanto, mientras menos se duerme, mayor es el deseo de dormir. Se piensa que el Proceso S se acumula durante la vigilia y se descarga con máxima eficiencia durante el sueño de potencia delta. La potencia delta mide la magnitud del Proceso S antes del periodo de sueño. Mientras más prolongada la vigilia, mayor es el Proceso S o el deseo de dormir, y así es mayor la potencia delta durante el sueño NREM. Sin embargo, a los individuos con trastornos del sueño les cuesta lograr y mantener el sueño de ondas delta, y por ende acumulan el Proceso S con pocas posibilidades de descargar esta acumulación durante el sueño. Los agonistas de 5-HT_{2A} estudiados en forma

preclínica y clínica imitan el efecto de la privación de sueño sobre la potencia delta, lo cual sugiere que los sujetos con trastornos del sueño tratados con un agonista inverso o antagonista de 5-HT_{2A} lograrían un sueño más profundo y refrescante. Estos efectos no se han observado con las farmacoterapias actualmente comercializadas. Además, las farmacoterapias que actualmente se comercializan para el sueño tienen efectos secundarios tales como efectos de resaca o adicción asociados con el receptor de GABA. Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} no interactúan con el receptor de GABA de manera que estos efectos secundarios no deben ser factor de preocupación.

Determinaciones subjetivas y objetivas de los trastornos del sueño:

Hay diversas formas de determinar si el inicio, duración o calidad del sueño (por ej. sueño no refrescante o refrescante) están alterados o mejorados. Un método es una determinación subjetiva que hace el paciente, por ej., si al despertar siente que está descansado o con sueño. Entre otros métodos están la observación del paciente por otro durante el sueño, por ej., cuánto se demora el paciente en dormirse, cuántas veces se despierta durante la noche, si está intranquilo durante el sueño, etc. Otro método es la medición objetiva de las etapas del sueño mediante la polisomnografía.

La polisomnografía es la determinación de muchos parámetros electrofisiológicos durante el sueño y por lo general incluye la medición de la actividad EEG, la actividad electro-oculográfica y electromiográfica, además de otras mediciones. Estos resultados, junto con las observaciones, pueden medir no sólo la latencia del sueño (el tiempo que demora conciliar el sueño), sino también la continuidad del sueño (equilibrio general entre el sueño y la vigilia) y la consolidación del sueño (porcentaje del tiempo que el individuo pasa en sueño de ondas delta o sueño refrescante), que puede indicar la calidad del sueño.

Hay cinco etapas de sueño diferentes, que se pueden medir por polisomnografía: sueño de movimiento ocular rápido (REM) y cuatro etapas de sueño sin movimiento ocular rápido (NREM) (etapas 1, 2, 3 y 4). La etapa 1 del sueño NREM es una transición de la vigilia al sueño y ocupa aproximadamente el 5% del tiempo que están dormidos los adultos sanos. La etapa 2 del sueño NREM, que está caracterizada por ondas EEG específicas (husos de sueño y complejos K), ocupa aproximadamente el 50% del tiempo que están dormidos los adultos sanos. Las etapas 3 y 4 del sueño NREM (también denominado colectivamente sueño de ondas lentas y sueño de ondas delta) son los niveles de sueño más profundo y ocupan aproximadamente el 10-20% del tiempo de sueño. El sueño REM, durante el cual se produce la mayoría de los sueños dramáticos, ocupa aproximadamente el 20-25% del sueño total.

Estas etapas del sueño tienen una organización temporal característica durante la noche. Las etapas 3 y 4 de NREM tienden a producirse en el primer tercio hasta la primera mitad de la noche y su duración aumenta como respuesta a la privación de sueño. El sueño REM ocurre cíclicamente durante toda la noche, alternando con el sueño NREM cada 80-100 minutos, aproximadamente. Los períodos de sueño REM se prolongan hacia la mañana. El sueño humano también varía en forma característica durante toda la vida. Durante la infancia y hasta principios de la adolescencia, el sueño es relativamente estable con gran cantidad de sueño de ondas lentas, pero después la continuidad y la profundidad del sueño se deterioran a lo largo de la edad adulta. Este deterioro está reflejado por un aumento de la vigilia y de sueño de etapa 1, y una disminución del sueño de etapas 3 y 4.

Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar los trastornos del sueño caracterizados por somnolencia excesiva durante el día, tales como la narcolepsia. Los agonistas inversos a nivel del receptor 5-HT_{2A} de la serotonina mejoran la calidad del sueño en la noche, con lo cual puede disminuir la somnolencia excesiva durante el día.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención está relacionado con el uso terapéutico de compuestos de la presente invención para tratar trastornos del sueño. Los compuestos de la presente invención son potentes agonistas inversos del receptor 5-HT_{2A} de la serotonina y pueden ser eficaces para tratar los trastornos del sueño, al promover uno o más de los siguientes cambios: la reducción del periodo de latencia para conciliar el sueño (medida de la inducción del sueño), reducción del número de episodios de vigilia en la noche y el prologamiento de la duración del sueño de ondas delta (medida de mejoramiento de la calidad del sueño y consolidación del sueño) sin afectar el sueño REM. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces como monoterapia o en combinación con agentes inductores del sueño, por ejemplo, las antihistaminas, entre otros.

6. Patologías relacionadas con la diabetes:

La hiperglicemia es la causa patogénica principal de las complicaciones de la diabetes tales como la neuropatía periférica diabética (DPN), nefropatía diabética (DN) y la retinopatía diabética (DR), pero el aumento

de la concentración plasmática de la serotonina en los pacientes diabéticos también tiene un papel en la evolución de la enfermedad (Pietraszek, M.H., y col. *Thrombosis Res.* 1992, 66(6), 765-74; y Andrzejewska-Buczko J, y col., *Klin Oczna.* 1996; 98(2), 101-4). Se piensa que la serotonina participa en el vasoespismo y el aumento de la agregación de las plaquetas. El mejoramiento del flujo sanguíneo microvascular puede reducir las complicaciones de la diabetes.

En un estudio reciente de Cameron y Cotter en *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003 junio; 367(6):607-14, usaron un fármaco experimental AT-1015 que es un antagonista de 5-HT_{2A}, y otros antagonistas de 5-HT_{2A} no específicos, incluidas la ritanserina y sarpogrelate. En estos estudios se encontró que los tres fármacos producían una marcada corrección (82,6%-99,7%) de un déficit del 19,8% de la conducción motora del siático en ratas diabéticas. En forma semejante, se revirtieron completamente las reducciones del 44,7% en el flujo sanguíneo endoneural del siático y del 14,9% en la velocidad de conducción sensorial del safeno.

En otro estudio con pacientes, se evaluó el sarpogrelate para la prevención del desarrollo o progresión de la nefropatía diabética (Takahashi, T., y col., *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 nov; 58(2):123-9). En el ensayo de 24 meses de tratamiento, el sarpogrelate significativamente redujo la excreción urinaria de albúmina.

7. Glaucoma

La administración ocular tópica de antagonistas del receptor 5-HT₂ reduce la presión intraocular en los monos (Chang y col., *J. Ocul Pharmacol* 1:137-147 (1985)) y en los seres humanos (Mastropasqua y col., *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 224:24-25 (1997)), lo cual indica que serían útiles los compuestos similares tales como los agonistas inversos de 5-HT_{2A} en el tratamiento de la hipertensión ocular asociada con el glaucoma. Se ha demostrado que el antagonista ketanserina (Mastropasqua supra) y el antagonista sarpogrelate (Takenaka y col., *Investig Ophthalmol Vis Sci* 36:S734 (1995)) del receptor 5-HT₂ reducen significativamente la presión intraocular en pacientes con glaucoma.

8. Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una enfermedad desmielinizante letal causada por una infección viral oportunista de los oligodendrocitos en pacientes inmunodeprimidos. El agente causante es el virus JC, que es un papovavirus ubicuo que infecta a la mayoría de la población antes de la edad adulta, estableciendo una infección latente en el riñón. En anfitriones inmunodeprimidos, el virus se puede reactivar e infectar a los oligodendrocitos en forma productiva. Esta condición era muy rara, y hasta 1984 se informaba principalmente en personas con trastornos linfoproliferativos subyacentes, pero ahora es más común porque se presenta en un 4% de los pacientes con SIDA. Los pacientes generalmente se presentan con defectos neurológicos focales implacablemente progresivos, tales como hemiparesis o defectos del campo visual, o con alteraciones del estado mental. Las imágenes cerebrales por resonancia magnética (MRI) muestran una o más lesiones de la materia blanca; con imágenes T2-ponderadas, estas lesiones son hiperintensas y con imágenes T1-ponderadas son hipointensas. No hay efecto de masa, y es raro el aumento por contraste. El diagnóstico se puede confirmar con una biopsia de cerebro, demostrándose la presencia del virus por hibridación in situ o por inmunocitoquímica. La amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de las secuencias de virus JC obtenidos del líquido cefalorraquídeo puede confirmar el diagnóstico sin necesidad de hacer una biopsia [ver, por ej., Antinori y col., *Neurology* (1997) 48:687-694; Berger y Major, *Seminars in Neurology* (1999) 19:193-200; y Portegies, y col., *Eur. J. Neurol.* (2004) 11:297-304]. Actualmente no existe ninguna terapia eficaz. La supervivencia luego del diagnóstico es de unos 3 a 5 meses en los pacientes con SIDA.

El virus JC penetra en las células mediante endocitosis dependiente de clatrina y mediada por un receptor. Al unirse el virus JC a células gliales humanas (por ej., oligodendrocitos) genera una señal intracelular que tiene importancia crítica para el ingreso y la infección mediante un mecanismo dependiente de clatrina e inducible por ligandos [Querbes y col., *J Virology* (2004) 78:250-256]. Recientemente, se demostró que 5-HT_{2A} era el receptor en las células gliales humanas que mediaba el ingreso infeccioso del virus JC por endocitosis dependiente de clatrina [Elphick y col., *Science* (2004) 306:1380-1383]. Los antagonistas de 5-HT_{2A}, incluyendo la ketanserina y ritanserina, inhiben la infección por virus JC de las células gliales humanas. La ketanserina y ritanserina tienen actividad de agonista inverso sobre el receptor 5-HT_{2A}.

Se ha contemplado que los antagonistas de 5-HT_{2A}, incluidos los agonistas inversos, podrían ser útiles para tratar la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) [Elphick y col., *Science* (2004) 306:1380-1383]. Se contempla para los pacientes infectados con VIH un tratamiento profiláctico con antagonistas de 5-HT_{2A} con el fin de prevenir la diseminación del virus JC al sistema nervioso central y el desarrollo de PML. Se contempla para los

pacientes con PML un tratamiento terapéutico enérgico para reducir la diseminación del virus dentro del sistema nervioso central y para prevenir episodios adicionales de desmielinización.

En algunas representaciones, se proporcionan métodos para tratar la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende administrarle al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} divulgado en este documento.

9. Hipertensión

Se ha observado que la serotonina tiene un papel importante en la regulación del tono vascular, vasoconstricción e hipertensión pulmonar (ver, Deuchar, G. y col. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 18(1):23-31. 2005; y Marcos, E. y col. *Circ. Res.* 94(9):1263-70 2004). Se ha demostrado que la ketanserina, un agonista inverso de 5-HT_{2A}, protege contra los choques circulatorios, la hipertensión intracraneal, y la isquemia cerebral durante la insolación (ver, Chang, C. y col. *Shock* 24(4): 336-340 2005); y estabiliza la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas (ver, Miao, C. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 30(3): 189-193). Se ha demostrado que la mainserina, un agonista inverso de 5-HT_{2A}, previene la hipertensión provocada por sales DOCA en la rata (ver, Silva, A. *Eur. J. Pharmacol.* 518(2-3): 152-7 2005).

10. Dolor

Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} también son eficaces para tratar el dolor. Se ha observado que el sarpogrelate tiene un efecto analgésico significativo sobre el dolor termoinducido en ratas luego de su administración intraperitoneal y sobre el dolor inflamatorio en ratas después de su administración intratecal o intraperitoneal (ver, Nishiyama, T. *Eur. J. Pharmacol.* 516:18-22 2005). Se ha demostrado que este mismo agonista inverso de 5-HT_{2A} en seres humanos es un tratamiento eficaz para el dolor lumbar, dolor de pierna y entumecimiento asociados con la sciática producida por hernia de disco lumbar (ver, Kanayama, M. y col. *J. Neurosurg: Spine* 2:441-446 2005).

Métodos representativos de la invención:

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para modular la actividad del receptor 5-HT_{2A} de la serotonina al poner en contacto el receptor con un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de la agregación plaquetaria en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de una indicación seleccionada del grupo integrado por arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular, y fibrilación auricular en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para la reducción del riesgo de formación de coágulos sanguíneos un individuo que se ha sometido a angioplastia o cirugía de derivación aortocoronaria (bypass), que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para la reducción del riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufre de fibrilación auricular, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento del asma en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de un síntoma del asma en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de la agitación o uno de sus síntomas en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica. En algunas representaciones, el individuo es un anciano con las facultades cognitivas intactas.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de la agitación o uno de sus síntomas en un individuo que sufre de demencia, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica. En algunas representaciones, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. En algunas representaciones, la demencia es enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington. En algunas representaciones, la demencia se debe a enfermedades que afectan los vasos sanguíneos. En algunas representaciones, la demencia se debe a accidente cerebrovascular o infartos múltiples.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de un individuo que sufre de por lo menos una de las indicaciones seleccionadas del grupo integrado por trastorno de la conducta, psicosis farmacógena, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o sin especificación, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica y esquizofrenia sin especificación, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor D₂ de la dopamina y un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica. En algunas representaciones, el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de un individuo con autismo infantil, corea de Huntington, o náusea y vómitos debidos a quimioterapia o anticuerpos quimioterapéuticos, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor D₂ de la dopamina y un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica. En algunas representaciones, el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de la esquizofrenia en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor D₂ de la dopamina y un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica. En algunas representaciones, el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para aliviar los síntomas negativos de la esquizofrenia provocados por la administración del haloperidol a un individuo que sufre de esquizofrenia, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica. En algunas representaciones, el haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en formas posológicas diferentes. En algunas representaciones, el haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en una sola forma posológica.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de un trastorno del sueño en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

En algunas representaciones, el trastorno del sueño es una disomnia. En algunas representaciones, la disomnia se selecciona del grupo integrado por el insomnio fisiopsicológico, la mala percepción del estado de sueño, el insomnio idiopático, el síndrome de apnea obstructiva durante el sueño, el síndrome de apnea central durante el sueño, el síndrome de hipoventilación alveolar central, trastorno de movimiento periódico de las extremidades, el síndrome de piernas intranquilas, la higiene inadecuada del sueño, trastorno de sueño ambiental, insomnio por altura, trastorno de sueño por problemas de ajuste, el síndrome de sueño insuficiente, trastorno del

sueño por fijación de límites, trastorno de asociación vinculado al inicio del sueño, síndrome de comer o beber durante la noche, trastorno del sueño dependiente de hipnóticos, trastorno del sueño dependiente de estimulantes, trastorno del sueño dependiente del alcohol, trastorno del sueño provocado por toxinas, síndrome de cambio de huso horario (jet lag), trastorno del sueño por turnos de trabajo, patrón irregular de sueño y vigilia, síndrome de fase de sueño retrasada, síndrome de fase de sueño avanzada y trastorno de sueño y vigilia no permanente.

En algunas representaciones, el trastorno del sueño es una parasomnia. En algunas representaciones, la parasomnia se selecciona del grupo integrado por confusión al despertar, sonambulismo y terrores nocturnos, trastorno de movimiento rítmico, sobresaltos nocturnos, hablar dormido y calambres nocturnos en las piernas. En algunas representaciones, el trastorno del sueño está caracterizado por somnolencia excesiva durante el día tal como la narcolepsia.

En algunas representaciones, el trastorno del sueño se asocia con un trastorno médico o psiquiátrico. En algunas representaciones, el trastorno médico o psiquiátrico se selecciona del grupo integrado por psicosis, trastornos del humor, trastornos de ansiedad, trastornos por pánico, alcoholismo, trastornos cerebrales degenerativos, demencia, parkinsonismo, insomnio familiar letal, epilepsia relacionada con el sueño, estado epiléptico eléctrico del sueño, dolores de cabeza relacionados con el sueño, enfermedad del sueño, isquemia cardíaca nocturna, enfermedad pulmonar por obstrucción crónica, asma relacionada al sueño, reflujo gastroesofágico relacionado al sueño, enfermedad de úlcera péptica, síndrome de fibrosis, osteoartritis, artritis reumatoidea, fibromialgia y trastorno del sueño postquirúrgico.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para tratar un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

En algunas representaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es neuropatía periférica diabética.

En algunas representaciones, el trastorno relacionado con la diabetes es nefropatía diabética.

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

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de glaucoma u otras enfermedades del ojo con presión intraocular anormal.

Un aspecto de la presente invención abarca métodos para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento o una composición farmacéutica.

En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento tiene un trastorno linfoproliferativo. En algunas representaciones, el trastorno linfoproliferativo es leucemia o linfoma. En algunas representaciones, la leucemia o linfoma son leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin, o semejantes.

En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento tiene un trastorno mieloproliferativo.

En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento tiene carcinomatosis.

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

En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento está inmunodeprimido. En algunas representaciones, el individuo inmunodeprimido tiene la inmunidad celular alterada. En algunas representaciones, la inmunidad celular alterada se debe a una inmunidad alterada debida a linfocitos T.

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

En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento se está sometiendo a terapia inmunosupresora. En algunas representaciones, la terapia inmunosupresora comprende administrar un agente

inmunosupresor [ver, por ej., Mueller, *Ann Thorac Surg* (2004) 77:354-362; y Krieger y Emre, *Pediatr Transplantation* (2004) 8:594-599]. En algunas representaciones, la terapia inmunosupresora comprende administrar un agente inmunosupresor seleccionado del grupo integrado por: corticosteroides (por ejemplo, prednisona y semejantes), inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus y semejantes), agentes antiproliferativos (por ejemplo, azatioprine, mycophenolate mofetil, sirolimus, everolimus y semejantes), agentes reductores de la población de linfocitos T (por ejemplo, anticuerpo monoclonal OKT[®]3 (mAb), inmunotoxina anti-CD3 FN18-CRM9, mAb Campath-1H (anti-CD52), mAb anti-CD4, mAb anti-receptores de linfocitos T, y semejantes), mAb anti-receptor de IL-2 (CD25) (por ejemplo, basiliximab, daclizumab y semejantes), inhibidores de la co-estimulación (por ejemplo, CTLA4-Ig, mAb anti-CD154 (ligando de CD40) y semejantes), desoxispergualin y sus análogos (por ejemplo, 15-DSG, LF-08-0299, LF14-0195, y semejantes), leflunomide y sus análogos (por ejemplo, leflunomide, FK778, FK779, y semejantes), FTY720, anticuerpo monoclonal anti-alfa-4-integrina, y anticuerpo monoclonal anti-CD45 RB. En algunas representaciones, el agente inmunosupresor y dicho compuesto o composición farmacéutica se administran en formas posológicas separadas. En algunas representaciones, el agente inmunosupresor y dicho compuesto o composición farmacéutica se administran en una sola forma posológica.

En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento se está sometiendo a terapia inmunosupresora luego de un trasplante de órgano. En algunas representaciones, el órgano es el hígado, riñón, pulmón, corazón o semejantes [ver, por ej., Singh y col., *Transplantation* (2000) 69:467-472].

En algunas representaciones, el individuo que necesita tratamiento se está sometiendo a tratamiento por una enfermedad reumática. En algunas representaciones, la enfermedad reumática es lupus eritematoso sistémico o semejantes.

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

Un aspecto de la presente invención abarca procedimientos para preparar una composición que comprende mezclar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las representaciones que se describen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A}.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es la agregación plaquetaria.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno se selecciona del grupo integrado por arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular y fibrilación auricular.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es la formación de un coágulo de sangre en un individuo que se ha sometido a angioplastia o a cirugía de derivación aortocoronaria (bypass).

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es la formación de un coágulo de sangre en un individuo que sufre de fibrilación auricular.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es asma.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es un síntoma del asma.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es la agitación o uno de sus síntomas en un individuo. En algunas representaciones el individuo es un anciano con las facultades cognitivas intactas.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es agitación o uno de sus síntomas en un individuo que sufre de demencia. En algunas representaciones la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. En algunas representaciones la demencia es enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, o enfermedad de Huntington. En algunas representaciones la demencia se debe a enfermedades que afectan los vasos sanguíneos. En algunas representaciones la demencia se debe a accidente cerebrovascular o a infartos múltiples.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} que además comprende un antagonista del receptor D₂ de la dopamina en donde el trastorno se selecciona del grupo integrado por un trastorno de la conducta, psicosis farmacógena, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maniaco, psicosis orgánica o sin especificación, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica y esquizofrenia sin especificación. En algunas representaciones el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} que además comprende un antagonista del receptor D₂ de la dopamina en donde el trastorno es el autismo infantil, corea de Huntington, o náusea y vómitos debidos a quimioterapia o anticuerpos quimioterapéuticos. En algunas representaciones el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} que además comprende un antagonista del receptor D₂ de la dopamina en donde el trastorno es esquizofrenia. En algunas representaciones el antagonista del receptor D₂ de la dopamina es el haloperidol.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es un síntoma negativo o síntomas de esquizofrenia provocados por la administración de haloperidol.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en formas posológicas diferentes.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en una sola forma posológica.

Una representación de la presente invención es el uso de un compuesto para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Un aspecto de la presente invención son compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método de tratamiento del organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención son compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método de tratamiento de un trastorno originado por 5-HT_{2A}, tal como se describen en este documento, en el organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención son compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método de tratamiento de un trastorno del sueño, tal como se describen en este documento, en el organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención son compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método de tratamiento de la agregación plaquetaria en el organismo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención son compuestos según cualquiera de las representaciones que se describen en este documento para usar en un método de tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en el organismo humano o animal mediante terapia.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Otra aspecto de la presente invención corresponde a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos tal como se describen en este documento y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunas representaciones corresponden a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Algunas representaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica que comprende mezclar por lo menos un compuesto según cualquiera de las representaciones de compuestos divulgadas en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método apropiado, típicamente haciendo una mezcla uniforme de los compuestos activos con vehículos líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas, y luego, si fuera necesario, darle la forma deseada a la mezcla resultante.

Los excipientes convencionales, tales como los aglutinantes, agentes de relleno, agentes humectantes aceptables, lubricantes de tabletas y desintegrantes se pueden usar en las tabletas y cápsulas para la administración oral. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden estar en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que se puede reconstituir con agua u otro vehículo líquido apropiado antes de su uso. Se pueden agregar otros aditivos tales como agentes de suspensión y emulsificación, vehículos no acuosos (incluidos los aceites comestibles), conservantes, y saborizantes y colorantes a las preparaciones líquidas. Las formas posológicas parenterales se pueden preparar por disolución del compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado seguida de una esterilización por filtración antes de llenar y sellar un vial o ampolla adecuados. Estos son simplemente unos pocos ejemplos de los muchos métodos conocidos en la materia, apropiados para preparar formas posológicas.

Un compuesto de la presente invención se puede formular en composiciones farmacéuticas mediante técnicas bien conocidas por los peritos en el tema. Se conocen vehículos farmacéuticamente aceptables que son apropiados, más allá de los mencionados en este documento; por ejemplo, ver Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20a Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro, A. R., y col.).

Es posible administrar un compuesto de la invención, en un uso alternativo en el tratamiento, en forma de sustancia química pura o sin procesar; sin embargo, se prefiere presentar el compuesto o ingrediente activo en forma de una formulación farmacéutica o composición farmacéutica que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, la invención además proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o su derivado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y/o ingredientes profilácticos. Los vehículos tienen que ser "aceptables", lo cual significa que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no demasiado dañinos para el que recibe dicha formulación.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las que son adecuadas para la administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluida bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluida la vía intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma apropiada para la administración por inhalación, insuflación o por parche transdérmico. Los parches transdérmicos liberan un fármaco a velocidad controlada al presentar el medicamento para que se absorba de manera eficaz con un mínimo de descomposición. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa de refuerzo impermeable, un adhesivo sensible a la presión y una capa protectora removible con un revestimiento de liberación. Las personas con habilidades normales en el tema entenderán y apreciarán las técnicas apropiadas para fabricar un parche transdérmico eficaz basado en las necesidades del técnico farmacéutico.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, o diluyente convencionales, se pueden colocar en las formas de las formulaciones farmacéuticas y sus formas posológicas unitarias, y así pueden emplearse como sólidos, tales como las tabletas o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para el uso oral, en forma de supositorios para la administración rectal; o en forma de soluciones estériles inyectables para el uso parenteral (incluido por vía subcutánea). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas posológicas unitarias pueden incluir ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos

adicionales, y tales formas posológicas unitarias pueden contener una cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo que corresponda a los límites de la dosificación diaria a emplear.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma, por ejemplo, de una tableta, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica preferentemente se prepara en forma de dosis unitaria que contiene una cierta cantidad del ingrediente activo. Los ejemplos de dichas unidades posológicas son las cápsulas, tabletas, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como la lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con ligantes tales como celulosa cristalina, derivados de la celulosa, goma arábiga, almidón de maíz o gelatinas; con agentes de desintegración tales como el almidón de maíz, almidón de papa o carboximetil-celulosa sódica y con lubricantes tales como el talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo también se puede administrar por inyección en forma de una composición en donde, por ejemplo, se usa la solución salina, solución de dextrosa o agua como vehículo farmacéuticamente aceptable y apropiado.

Los compuestos de la presente invención o sus solvatos o derivados fisiológicamente funcionales se pueden usar como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor 5-HT_{2A}. El término "ingrediente activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y significa un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico primario, a diferencia del "ingrediente inactivo" que no proporcionaría ningún beneficio farmacéutico reconocido.

Cuando se usan los compuestos de la presente invención, la dosis puede variar ampliamente, como se acostumbra y como saben los médicos; debe ajustarse a las condiciones individuales en cada caso particular. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad tratada, las condiciones del paciente, el compuesto empleado o si se está tratando una enfermedad aguda o crónica o si es un tratamiento profiláctico o si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de la presente invención. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, entre otras, las siguientes: aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 1000 mg, 0,001 mg hasta aproximadamente 500 mg, 0,001 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,001 mg hasta 100 mg, aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 50 mg, y aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 25 mg. Se pueden administrar dosis múltiples durante el día, especialmente cuando se considera que se necesitan cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 ó 4, dosis. Según el individuo y el criterio del médico o profesional médico del paciente, podría ser necesario aumentar o disminuir las dosis que se describen en este documento.

La cantidad de ingrediente activo, o de una de sus sales o derivados, requerida para el tratamiento varía según la sal seleccionada y también según la vía de administración, la naturaleza de la afección tratada y la edad y condición del paciente y queda finalmente a criterio del médico o profesional médico encargado. Por lo general, las personas con habilidades en la materia entienden cómo extrapolar los datos obtenidos in vivo en un modelo experimental, típicamente en un modelo animal, a otro modelo, tal como en un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden basarse solamente en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferentemente un ser humano, sin embargo, es más común que estas extrapolaciones se basen no solamente en los pesos, sino además en diversos factores adicionales. Los factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y afección médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, características farmacocinéticas y toxicológicas del compuesto utilizado, si se usa un sistema de entrega de medicamento, o si se está tratando una enfermedad aguda o crónica, o si es un tratamiento profiláctico o si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de la presente invención y como parte de una combinación de medicamentos. El régimen posológico para tratar una afección patológica con los compuestos y/o composiciones de esta invención se selecciona de acuerdo con diversos factores, como se ha indicado anteriormente. Por lo tanto, el régimen posológico realmente utilizado puede variar ampliamente y así puede alejarse del régimen posológico preferido; las personas con habilidades en la materia reconocerán que la dosis y el régimen posológico fuera de estos límites típicos se pueden probar y, según sea apropiado, se pueden usar en los métodos de esta invención.

La dosis deseada se puede presentar convenientemente como una dosis única o como dosis divididas administradas en los intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis en sí también se puede subdividir, por ej., para proporcionar una cantidad de administraciones discretas a intervalos flexibles. La dosis diaria se puede dividir en varias administraciones, especialmente cuando se

administran cantidades relativamente grandes, según se considere apropiado, por ejemplo 2, 3 ó 4 administraciones parciales. Si es apropiado y según los resultados individuales, podría ser necesario aumentar o disminuir la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas posológicas orales y parenterales. Es evidente para las personas peritas en el tema que las siguientes formas posológicas pueden incluir, como componente activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, se puede seleccionar un vehículo farmacéuticamente aceptable y apropiado que sea un sólido, líquido, o una mezcla de ambos. Las preparaciones de formas sólidas incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes de desintegración de tabletas, o material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el componente activo finamente dividido.

En las tabletas, el componente activo se mezcla con el vehículo que tenga las características ligantes necesarias, en proporciones adecuadas, y se compacta para lograr el tamaño y forma deseados.

Los polvos y tabletas pueden contener un porcentaje variable del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o tableta puede ser desde 0,5 por ciento hasta aproximadamente 90 por ciento de compuesto activo; sin embargo, un técnico sabe cuándo se necesitarían cantidades que están fuera de estos límites. Los vehículos adecuados para los polvos y tabletas son el carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, sucrosa, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, mantequilla de cacao, y semejantes. El término "preparación" incluye la formulación del compuesto activo con el material de encapsulación que sería un vehículo que proporciona una cápsula en donde el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado de un vehículo, que así está asociado con dicho componente activo. En forma semejante, se incluyen los obleas y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, obleas, y pastillas se pueden usar como formas sólidas apropiadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o mantequilla de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente en la cera, por agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño apropiado, se enfría y así se solidifica.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden preparar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del ingrediente activo, los vehículos apropiados que se conocen en la técnica.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o en glicol propileno-agua. Por ejemplo, las preparaciones líquidas para inyección parenteral se pueden formular como soluciones en solución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, las suspensiones estériles inyectables acuosas u oleosas se pueden formular según técnicas conocidas, usando dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, como por ejemplo, en una solución en 1,3-butanodiol. Figuran entre los vehículos y disolventes aceptables: agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se usan aceites estériles fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede usar cualquier aceite fijo suave, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables.

Los compuestos según la presente invención se pueden formular para la administración parenteral (por ej. por inyección, por ejemplo una inyección de bolo o infusión continua) y se pueden preparar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas pre-llenadas, infusión de volumen pequeño o en recipientes de dosis múltiple con un conservante agregado. Las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo,

obtenido por aislamiento aséptico del sólido estéril o por liofilización de una solución, que luego se constituye con vehículo adecuado antes de su uso, por ej. con agua estéril apirógena.

Las formulaciones acuosas para el uso oral se pueden preparar por disolución o suspensión del componente activo en agua y el agregado de colorantes, sabores, estabilizantes y espesantes adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral se pueden preparar mediante dispersión en agua del componente activo finamente dividido, en presencia de un material viscoso tal como las gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o algún otro agente de suspensión conocido.

También se incluyen preparaciones de formas sólidas destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones de formas líquidas para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener colorantes, sabores, estabilizantes, amortiguadores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y semejantes, además del componente activo.

Para la administración tópica sobre la epidermis, los compuestos según la invención se pueden formular en forma de pomadas, cremas o lociones, o como parche transdérmico.

Las pomadas y cremas se pueden formular, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa más la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y por lo general contienen también uno o más emulsificantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes, o colorantes.

Las formulaciones apropiadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas que comprenden el agente activo en una base con sabor, generalmente sucrosa y goma arábica o tragacanto; pastillas con el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sucrosa y goma arábica; y enjuagues bucales con el ingrediente activo en un vehículo líquido apropiado.

Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o rocío. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o múltiple. En este último caso, con un gotero o pipeta, el paciente puede administrarse un volumen predeterminado y apropiado de la solución o suspensión. Cuando se trata de un rocío, esto se logra, por ejemplo, mediante una bomba atomizadora de rocío medido.

La administración a las vías respiratorias también se puede lograr mediante una formulación de aerosol donde el ingrediente activo se coloca en un recipiente a presión con un propelente adecuado. Si los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticas que los incluyen se administran como aerosoles, por ejemplo como aerosoles nasales o por inhalación, esto se puede lograr, por ejemplo, mediante un rocío, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un aparato de inhalación, un inhalador de dosis medida o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para administrar los compuestos de la presente invención como un aerosol se pueden preparar por procedimientos bien conocidos por las personas versadas en el tema. Para su preparación, por ejemplo, se pueden usar soluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas, con los aditivos habituales, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, realzadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros y, si fuera apropiado, los propelentes acostumbrados, que por ejemplo incluyen el dióxido de carbono, compuestos clorofluorocarbonados, tales como el diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano y semejantes. El aerosol convenientemente puede contener también un agente tensoactivo tal como la lecitina. La dosis del medicamento se puede controlar con una válvula dosificadora.

En las formulaciones diseñadas para la administración a las vías respiratorias, incluidas las formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tiene un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de 10 micrones o menos. Dicho tamaño de partícula puede conseguirse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. Cuando se desee, se pueden adaptar las formulaciones para lograr una liberación sostenida del ingrediente activo.

Alternativamente, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados del almidón tales como la hidroxipropilmetil celulosa y la polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo convenientemente puede formar un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en forma

de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos, por ej., de gelatina, o paquetes blíster de los cuales se administra el polvo a través de un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas posológicas unitarias. En dichas formas, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma posológica unitaria puede ser una preparación empaquetada, donde el paquete contiene cantidades discretas de la preparación, tal como paquetes de tabletas, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma posológica unitaria puede ser en sí una cápsula, tableta, oblea, o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de éstos en forma empaquetada.

Las tabletas o cápsulas para la administración oral y los líquidos para la administración intravenosa son las composiciones preferidas.

Los compuestos según la invención opcionalmente pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables, incluidas las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos representativos incluyen, entre otros, los siguientes: acético, bencensulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etensulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y semejantes, tal como aquellas sales farmacéuticamente aceptables mencionadas en el *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977); que por referencia se incorporan en su totalidad a este documento.

Las sales de adición ácida se pueden obtener como producto directo de la síntesis del compuesto. Alternativamente, la base libre se puede disolver en un disolvente adecuado que contiene el ácido apropiado, y se puede aislar la sal por evaporación del disolvente o se puede separar la sal del disolvente de alguna otra manera. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con disolventes estándares de bajo peso molecular, mediante métodos conocidos por los químicos farmacéuticos experimentados.

Los compuestos de la presente invención se pueden convertir en "profármacos." El término "profármacos" se refiere a compuestos modificados con grupos químicos específicos, conocidos en la técnica, que cuando se le administran a un individuo experimentan una biotransformación y liberan el compuesto madre. Por lo tanto, se puede considerar que los profármacos son compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores no tóxicos y especializados, usados transitoriamente para alterar o eliminar alguna propiedad del compuesto. En un aspecto general, el enfoque del "profármaco" es facilitar la absorción por vía oral. Una discusión a fondo del tema se presenta en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series; y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; ambas publicaciones por referencia se incorporan en su totalidad a este documento.

Algunas representaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica para la "terapia combinada" que comprende mezclar por lo menos un compuesto según cualquiera de las representaciones divulgado en este documento, junto con por lo menos un agente farmacéutico conocido tal como se describe en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Debe señalarse que cuando se usan los moduladores del receptor 5-HT_{2A} como ingredientes activos en una composición farmacéutica, su uso está destinado no solamente a los seres humanos, sino también a otros mamíferos no humanos. De hecho, los avances recientes en el cuidado de la salud de los animales exigen que se considere el uso de los agentes activos, tales como los moduladores del receptor 5-HT_{2A}, para el tratamiento de una enfermedad o trastorno originado por 5-HT_{2A} en animales domésticos (por ej., gatos y perros) y en otros animales domésticos (por ej., tales como vacas, pollos, peces, etc.). Las personas con habilidades normales en la técnica fácilmente entenderán el valor práctico de dichos compuestos en dichos animales.

TERAPIA COMBINADA:

Aunque los compuestos de la presente invención se pueden administrar como único agente activo farmacéutico (es decir, monoterapia), también se pueden usar en combinación con otros agentes farmacéuticos (es decir, terapia combinada) para el tratamiento de las enfermedades, afecciones o trastornos que se describen en este documento. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención incluye métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor 5-HT_{2A} de la serotonina que comprende administrarle, a un individuo que necesite dicho

tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales tal como se describen en este documento.

Los agentes farmacéuticos apropiados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen otros medicamentos antiplaquetarios, antitrombóticos o anticoagulantes, agentes contra la arritmia, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP), niacina o análogos de la niacina, adenosina o análogos de la adenosina, nitroglicerina o nitratos, agentes protrombolíticos y semejantes. Otros agentes farmacéuticos, inclusive los mencionados a continuación, son conocidos o fácilmente aparentes, en vista de esta divulgación, para las personas con habilidades normales en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con otros medicamentos antiplaquetarios, antitrombóticos o anticoagulantes tales como los inhibidores de la trombina, inhibidores de la agregación plaquetaria tales como la aspirina, clopidogrel (Plavix®), ticlopidina o CS-747 {es decir, acetato de 5-[2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-ilo éster y su metabolito activo el ácido *R*-99224, (Z)-2-[1-[2-ciclopropil-1(*S*)-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-4(*R*)-sulfanilpiperidin-3-iliden]acético}, abciximab (ReoPro®), eptifibatide (Integrilin®), tirofiban (Aggrastat®), warfarina, heparinas de bajo peso molecular (tal como LOVENOX), bloqueadores GPIIb/GPIIIa, inhibidores PAI-1 tales como XR-330 [es decir, (3*Z*,6*Z*)-3-benciliden-6-(4-metoxibenciliden)-1-metilpiperazina-2,5-diona] y T-686 [es decir, 3(*E*)-benciliden-4(*E*)-(3,4,5-trimetoxibenciliden)pirrolidin-2,5-diona], inhibidores de α -2-antiplasmina tales como anticuerpos anti- α -2-antiplasmina y antagonistas del receptor del tromboxano (tales como ifetroban), miméticos de las prostacilinas, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE), tal como dipiridamol (Persantine®) o cilostazol, inhibidores de la fosfodiesterasa en combinación con antagonistas del receptor de tromboxano e inhibidores de la tromboxano A sintetasa (tales como picotamida), antagonistas del receptor 2 de la serotonina (tales como ketanserina), antagonistas del receptor del fibrinógeno, agentes hipolipidémicos, tales como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, por ej., pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, AZ4522, e itavastatina (Nissan/Kowa); inhibidores de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (tales como se divulgan en las Patentes de EE. UU. No. 5,739,135, No. 5,712,279 y No. 5,760,246), agentes antihipertensivos tales como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) (por ej., captopril, lisinopril o fosinopril); antagonistas del receptor de la angiotensina-II (por ej., irbesartán, losartán o valsartán); y/o inhibidores de la ACE/NEP (por ej., omapatrilat y gemopatrilat); bloqueadores β (tales como propranolol, nadolol y carvedilol), inhibidores de la PDE en combinación con aspirina, ifetroban, picotamida, ketanserina, o clopidogrel (Plavix®) y semejantes.

El compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con agentes antiarrítmicos tales como los usados para la fibrilación auricular, por ejemplo, amiodarone o dofetilide.

El compuesto de la presente invención también se puede usar en combinación con inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (CETP) para la dislipidemia y aterosclerosis, la niacina o análogos de la niacina para la dislipidemia y aterosclerosis, la adenosina o análogos de la adenosina para la vasodilatación, nitroglicerina o nitratos para la vasodilatación.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes protrombolíticos, tales como activador del plasminógeno tisular (natural o recombinante), estreptoquinasa, reteplasa, activasa, lanoteplasa, uroquinasa, prouroquinasa, complejo activador del plasminógeno-estreptoquinasa anisolada (ASPAC), activadores del plasminógenos de glándulas salivales de animales y semejantes. Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con agonistas β -adrenérgicos tales como el albuterol, terbutalina, formoterol, salmeterol, bitolterol, pilbuterol o fenoterol; anticolinérgicos tales como el bromuro de ipratropio; corticosteroides antiinflamatorios tales como la beclometasona, triamcinolona, budesonide, fluticasona, flunisolide o dexametasona y agentes antiinflamatorios tales como la cromolina, nedocromil, teofilina, zileuton, zafirlukast, monteleukast y pranleukast.

Los agentes farmacéuticos apropiados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antirretrovirales [ver, por ej., Turpin, *Expert Rev Anti Infect Ther* (2003) 1:97-128]. Algunas representaciones de la presente invención incluyen métodos de tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva tal como se describen en este documento, que comprenden administrarle, a un individuo que necesite dicho tratamiento, una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con por lo menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo integrado

por: nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (por ejemplo, Retrovir[®], Epivir[®], Combivir[®], VIHid[®], Videx[®], Trizvir[®], Zerit[®], Ziagen[®], Vired[®], Emtricitabine, DAPD y semejantes), no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (por ejemplo, Virammune[®], Rescriptor[®], Sustiva[®], GW687, DPC083, TMC 125, Emivirine, Capravirine, BMS 561390, UC-781 y otras carboxianilidas de oxatiina, SJ-3366, Alquenildiarilmetano (ADAM), Tivirapine, Calanolide A, HBY097, Loviride, derivados de la familia HEPT, derivados de TIBO y semejantes), inhibidores de la proteasa (por ejemplo, Fortovase[®], Invirase[®], Novir[®], Crixivan[®], Viracep[®], Ageberase[®], Kaletra[®], Atazanavir, Tipranavir, DMP450 y semejantes), inhibidores de la interacción entre el VIH y las células (por ejemplo, CD4 soluble, CD4 conjugado con toxina, anticuerpos monoclonales contra CD4 o gp120, PRO 542, sulfato de dextrano, Rersobene, FP-23199, Cianovirin-N, Zintevir (T30177, AR177), ácido L-chicórico y derivados, y semejantes), inhibidores de ligandos de correceptores (por ejemplo, R5, X4, ligandos modificados (R5), ligandos modificados (X4), y semejantes), inhibidores de correceptores X4 (por ejemplo, T22, T134, ALX40-4C, AMD3100, derivados de biciclám, y semejantes), inhibidores de correceptores R5 (por ejemplo, TAK-779, SCH-C (SCH-351125), SCH-D (SCH-350634), NSC 651016, ONO Pharmaceutical, Merck, y semejantes), inhibidores de la fusión (por ejemplo, Fuzeon[®] (T-20, DP 178, enfuvritide) trimeris, T-1249, TMC125, y semejantes), inhibidores de la integrasa (por ejemplo, SCITEP, L731,988, L708,906, L-870,812, S-1360, y semejantes), inhibidores NCp7 de dedos de Zn de nucleocápside (por ejemplo, NOBA, DIBA, ditianos, PD-161374, piridinioalcanoil tioésteres (PATES), azodicarbonamida (ADA), 2,2 ditio bisbenzamida cíclica, y semejantes), inhibidores RNasa H (por ejemplo, BBHN, CPHM PD-26388, y semejantes), inhibidores Tat (por ejemplo, mutantes negativos dominantes, Ro24-7429, Ro5-3335, y semejantes), inhibidores Rev (por ejemplo, mutantes negativos dominantes, Leptomicina B, PKF050-638, y semejantes), inhibidores de la transcripción (por ejemplo, Temacrazine, K-12 y K-37, EM2487, y semejantes), inhibidores del ensamble y maduración del VIH (por ejemplo, CAP-1 y CAP-2, y semejantes), y agentes farmacéuticos dirigidos contra objetivos celulares anti-VIH (por ejemplo, LB6-B275 y HRM1275, inhibidores Cdk9, y semejantes).

En cierta representación, un compuesto de la invención se puede usar junto con terapia antirretroviral muy activa (HAART). Cuando se usan medicamentos antirretrovirales en combinaciones de tres o cuatro medicamentos, este tratamiento se denomina HAART [ver, por ej., Portegies, y col., *Eur. J. Neurol.* (2004) 11:297-304].

De acuerdo con la presente invención, la combinación de un compuesto de la presente invención y un agente farmacéutico se puede preparar por mezcla de los respectivos componentes activos, todos juntos o independientemente, con un vehículo, excipiente, ligante, diluyente, etc., farmacéuticamente aceptables, tal como se describen en este documento, y administrar la mezcla o las mezclas por vía oral o no oral en forma de una composición farmacéutica. Cuando un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula (Ia) se administran en forma de terapia combinada junto con otro compuesto activo, cada uno se puede formular como composición farmacéutica separada, administradas al mismo tiempo o en distintos momentos. Alternativamente, en algunas representaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula (Ia) y el agente farmacéutico en forma de una sola composición farmacéutica.

OTROS USOS

Otro objetivo de la presente invención se relaciona con los compuestos radiomarcados de la presente invención que serían útiles para las radioimágenes y para ensayos *in vitro* e *in vivo* con el fin de localizar y cuantificar el receptor 5-HT_{2A} en muestras de tejidos, incluidos los tejidos humanos, y para identificar ligandos del receptor 5-HT_{2A} mediante inhibición por unión de un compuesto radiomarcado. Otro objetivo de esta invención es desarrollar nuevos ensayos de receptor 5-HT_{2A} que comprenden dichos compuestos radiomarcados.

La presente invención abarca los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención. Un compuesto marcado "isotópicamente" o "radiomarcado" es idéntico a los compuestos divulgados en este documento, excepto que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo con una masa atómica o número atómico diferente a la masa atómica o número atómico que típicamente se encuentra en la naturaleza (es decir, que se presenta naturalmente). Los radionúclidos apropiados que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, los siguientes: ²H (también denominado D, o deuterio), ³H (también denominado T, o tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I e ¹³¹I. El radionúclido que se incorpora en estos compuestos radiomarcados depende de la aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para marcar receptores 5-HT_{2A} *in vitro* y hacer ensayos competitivos, los

compuestos que generalmente son más útiles son los que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S . Para las aplicaciones de radio-imágenes, generalmente son más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "marcado" es un compuesto de Fórmula (Ia) que tiene incorporado por lo menos un radionúclido; en algunas representaciones el radionúclido se selecciona del grupo integrado por ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención son útiles para ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en los tejidos. En algunas representaciones el radionúclido ^3H y/o el isótopo ^{14}C son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados, como el deuterio (es decir, ^2H) puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas debido a una mayor estabilidad metabólica (por ej., vida media más prolongada in vivo, o menor dosis requerida) y por ese motivo puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los divulgados en los Esquemas anteriores y los Ejemplos a continuación, al usar un reactivo marcado isotópicamente en vez de un reactivo sin marca isotópica. Otros métodos de síntesis que son útiles se presentan más adelante. Además, debe entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo más común de todos dichos átomos o un radioisótopo o isótopo estable que son más escasos.

Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos en compuestos orgánicos se pueden aplicar a los compuestos de la invención y son conocidos en la materia. Estos métodos de síntesis, por ejemplo, que incorporan niveles de actividad de tritio en moléculas objetivo, son los siguientes:

A. Reducción catalítica con gas tritio - Este procedimiento normalmente rinde productos de elevada actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.

B. Reducción con borohidruro [^3H] de sodio - Este procedimiento es bastante económico y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y semejantes.

C. Reducción con hidruro [^3H] de litio-aluminio - Este procedimiento ofrece productos con actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y semejantes.

D. Marcado por exposición a gas tritio - Este procedimiento supone la exposición de precursores que contienen protones intercambiables a gas tritio en presencia de un catalizador apropiado.

E. N-metilación con yoduro de metilo [^3H] - Este procedimiento generalmente se emplea para preparar productos O-metilo o N-metilo (^3H) al tratar los precursores correspondientes con yoduro de metilo (^3H) de elevada actividad específica. Este método por lo general permite mayores actividades específicas, como por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Los métodos de síntesis para incorporar niveles de actividad de ^{125}I en moléculas objetivo incluyen:

A. Reacción de Sandmeyer y semejantes - Este procedimiento transforma una amina de arilo o amina de heteroarilo en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato, y posteriormente en un compuesto marcado con ^{125}I a través del Na^{125}I . Un procedimiento representativo fue informado por Zhu, D.-G. y col. en J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948.

B. Ortoyodación de fenoles con ^{125}I - Este procedimiento permite incorporar ^{125}I en la posición orto de un fenol, como se ha informado en Collier, T. L. y col. en J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de arilo y bromuro de heteroarilo con ^{125}I - Este método generalmente se realiza en dos pasos. El primer paso es la conversión del bromuro de arilo o de heteroarilo en el correspondiente intermediario tri-alquil-Sn, usando, por ejemplo, una reacción catalizada por Pd [es decir $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] o a través de un aril-litio o heteroaril-litio, en presencia de un haluro de tri-alquil-Sn o hexa-alquil-di-Sn [por ej., $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Un procedimiento representativo fue informado por Bas, M.-D. y col. en J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Un compuesto de receptor 5-HT_{2A} radiomarcado de Fórmula (Ia) se puede usar en un ensayo de clasificación para identificar y evaluar compuestos. Por lo general, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de prueba) se puede evaluar con respecto a su capacidad para disminuir la unión del "compuesto radiomarcado de Fórmula (Ia)" al receptor 5-HT_{2A}. Por lo tanto, la habilidad del compuesto de prueba de competir con el "compuesto radiomarcado de Fórmula (Ia)" por los sitios de unión del receptor 5-HT_{2A} se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor 5-HT_{2A}. En una representación el compuesto marcado tiene una CI₅₀ inferior a aproximadamente 500 µM, en otra representación el compuesto marcado tiene una CI₅₀ inferior a aproximadamente 100 µM, en aún otra representación el compuesto marcado tiene una CI₅₀ inferior a aproximadamente 10 µM, en aún otra representación el compuesto marcado tiene una CI₅₀ inferior a aproximadamente 1 µM, y en aún otra representación el inhibidor marcado tiene una CI₅₀ inferior a aproximadamente 0,1 µM.

Otros usos de los receptores y métodos divulgados se harán aparentes a los peritos en la materia, sobre la base de una revisión de esta divulgación, *inter alia*.

Como se podrá reconocer, los pasos de los métodos de la presente invención no necesariamente deben efectuarse cierto número de veces ni en cierta secuencia. Otros objetivos, ventajas y características nuevas de esta invención se harán aparentes a los peritos en la materia al examinar los siguientes ejemplos correspondientes, que se presentan a modo de ilustración sin la intención de ser limitantes.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: Síntesis de compuestos de la presente invención.

Las síntesis que se ilustran para los compuestos de la presente invención se muestran en las Figuras 1 a 12 en donde los símbolos tienen las mismas definiciones usadas en toda esta divulgación.

Los compuestos de la invención y su síntesis se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan para definir la invención adicionalmente, pero sin limitar la invención a los detalles específicos de estos ejemplos. Los compuestos que se describen en este documento, anteriormente y a continuación, tienen una nomenclatura que corresponde a CS Chem Draw Ultra Versión 7.0.1 o AutoNom 2000. En ciertos casos se usan nombres comunes y se entiende que estos nombres comunes serían reconocidos por las personas con habilidades en el tema.

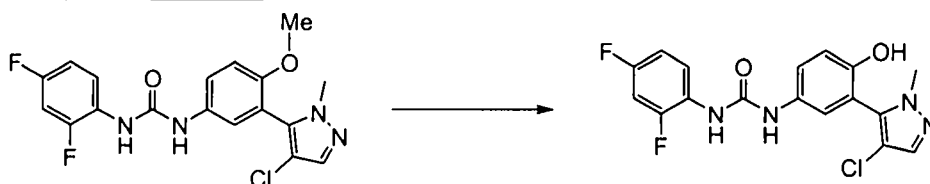
Química: Los espectros de protones por resonancia magnética nuclear (¹H NMR) se registraron en un Varian Mercury Vx-400 equipado con una sonda auto convertible de 4 núcleos y gradiente z o un Bruker Avance-400 o 500 MHz equipado con un QNP (Quad Nucleus Probe) o un BBI (Broad Band Inverse) y gradiente z. Los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm), usando la señal del disolvente residual como referencia. Las abreviaciones NMR son las siguientes: s = singlete, d = doblete, dd = doblete de doblete, dt = doblete de triplete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete, br = ancho. Las irradiaciones de microonda se efectuaron con el Emrys Synthesizer (Personal Chemistry). La cromatografía en capa delgada (TLC) se realizó en gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck), la cromatografía en capa delgada preparativa (TLC prep) se realizó en placas de 1 mm con PK6F gel de sílice 60 A (Whatman), y la cromatografía en columna se realizó en columna con gel de sílice usando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se hizo al vacío con un evaporador rotatorio Buchi. Se usó Celite 545® para las filtraciones de paladio.

Especificaciones de LCMS: 1) PC: bombas de HPLC: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; control de sistema HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; Detector UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Automuestreador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; espectrómetro de masa: API 150EX con fuente de rocío de iones Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2. 2) Mac: bombas HPLC: LC-8A VP, Shimadzu Inc; control de sistema HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc.

Detector UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Automuestreador: 215 Liquid Handler, Gilson Inc; espectrómetro de masa: API 150EX con fuente de rocío de iones Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex
Software: Masscrom 1.5.2.

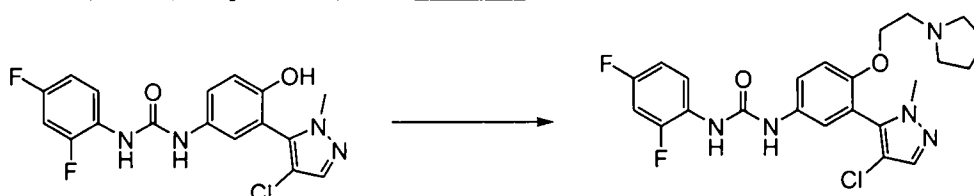
Ejemplo 1.1: Preparación de 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 13).

Paso 1.1a: Preparación del intermediario 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea. Método A



Una mezcla de 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)urea (0,270 g, 0,69 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (10 mL) se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo y se revuelve durante 10 minutos. Se agrega cloruro de aluminio anhidro (0,368 g, 2,76 mmol) y la mezcla de reacción se revuelve a 0 °C durante 20 minutos, luego se traslada a un baño de aceite y se revuelve a 80 °C durante 1 hora. Se agrega acetato de etilo y se lava dos veces con tartrato sódico-potásico (10%). La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra para dar un producto impuro que se purifica por HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 75,0%. LCMS m/z (%) = 379 (M+H ³⁵Cl, 100), 381 (M+H ³⁷Cl, 40). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,99 (d, *J*₁ = 8,72 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H).

Paso 1.1b: Preparación de 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 13). Método B



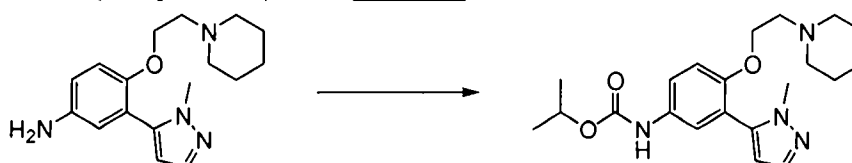
A una solución de 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (0,35 g, 0,09 mmol) en THF anhidro (2 mL), se agregan trifenil-fosfina (70,8 mg, 0,27 mmol) y 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina (0,032 mL, 0,27 mmol) y después se agrega gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (0,052 mL, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentra hasta un producto impuro que se purifica por HPLC preparativa. Se recogen las fracciones apropiadas, se neutralizan con NaOH 1 N y se extraen con EtOAc cuatro veces. La solución se evapora a presión reducida, obteniéndose el Compuesto 13 en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 52,8%. LCMS m/z (%) = 476 (M+H ³⁵Cl, 100), 478 (M+H ³⁷Cl, 40). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 9,10 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17-8,09 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,97 y 2,72 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,70 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 9,04 Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,45-2,29 (m, 4H), 1,75-1,69 (m, 4H).

Ejemplo 1.2: Preparación del intermediario 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina. Método C



Se disuelve *N*-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-acetamida (1,0 g, 2,92 mmol) en etanol (15 mL) y luego se agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio (2,5 mL, 50% p/p) y la mezcla de reacción se revuelve a 80 °C durante la noche y después se concentra. Se agregan agua y salmuera y luego se extrae con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y luego se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina en forma de un aceite café con un rendimiento del 97,1%. LCMS m/z (%) = 301 (M+H, 100).

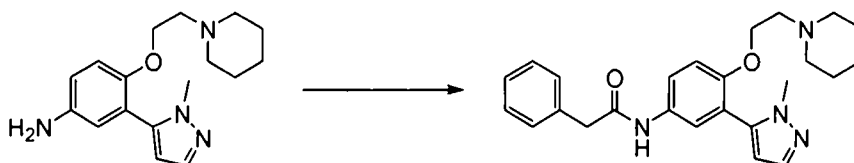
Ejemplo 1.3: Preparación del éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-carbámico (Compuesto 33). Método D



A una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina (30,0 mg, 0,1 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se agrega piridina (24,3 µL, 0,3 mmol). La mezcla se trata con cloroformato de isopropilo (13,3 µL, 0,11 mmol), la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche y se

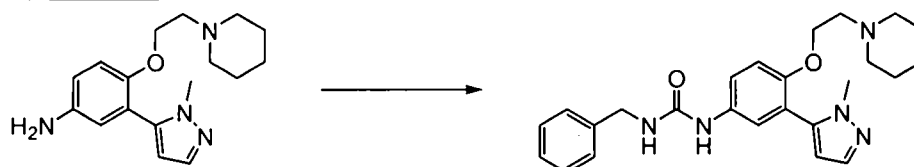
concentra hasta obtener un residuo oleoso que se purifica por cromatografía flash (SiO_2 , elución en gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose el Compuesto 33 en forma de un sólido blanquecino ceroso con un rendimiento del 90,6%. LCMS m/z (%) = 387 (M+H, 100).

Ejemplo 1.4: Preparación de *N*-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-fenil-acetamida (Compuesto 35). Método E



A una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina (21,0 mg, 0,07 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se agrega piridina (17,0 μL , 0,3 mmol). La mezcla se trata con cloruro de fenilacetilo (10,6 μL , 0,8 mmol), la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche y se concentra hasta obtener un residuo oleoso que se purifica por cromatografía flash (SiO_2 , elución en gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose el Compuesto 35 en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 81,2%. LCMS m/z (%) = 419 (M+H, 100).

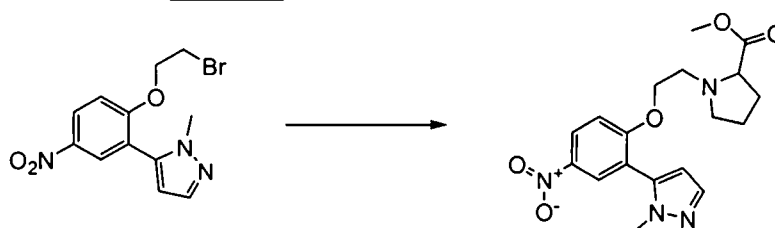
Ejemplo 1.5: Preparación de 1-bencil-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea (Compuesto 44). Método F



Una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina (21,0 mg, 0,07 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trata con isocianato de bencilo (9,1 μL , 0,074 mmol); la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche y se concentra hasta obtener un residuo oleoso que se purifica por cromatografía flash (SiO_2 , elución en gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), obteniéndose el Compuesto 44 en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 51,4%. LCMS m/z (%) = 434 (M+H, 100). ^1H NMR (400 MHz, Acetona- d_6) δ : 8,04 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,88 y 2,70 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,67 Hz, 1H), 7,42-7,27 (m, 6H), 7,07 (d, J = 8,91 Hz, 1H), 6,26 (bs, 1H), 6,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,85 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 5,70 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,52-2,41 (m, 4H), 1,58-1,51 (m, 4H), 1,46-1,38 (m, 2H).

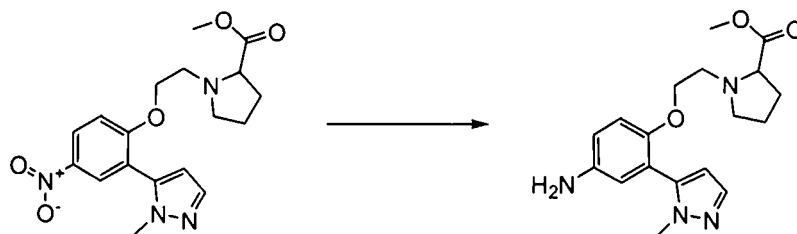
Ejemplo 1.6: Preparación del éster metílico del ácido 1-{2-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico (Compuesto 125).

Paso 1.6a: Preparación del éster metílico del ácido 1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico. Método G



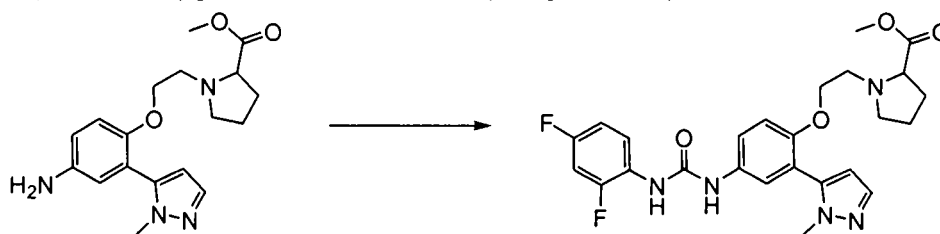
A 5-[2-(2-bromo-etoxi)-5-nitro-fenil]-1-metil-1H-pirazol (200,0 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se agrega DIEA y después se agrega H-DL-Pro-OMe. La mezcla de reacción se calienta con microondas a 170 $^{\circ}\text{C}$ durante 20 min y luego se purifica por HPLC preparativa. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose una sal de ácido trifluoroacético del éster metílico del ácido 1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico en forma de un aceite color café claro con un rendimiento del 84,2%. LCMS m/z (%) = 375 (M+H, 100).

Paso 1.6b: Preparación del éster metílico del ácido 1-{2-[4-amino-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico. Método H



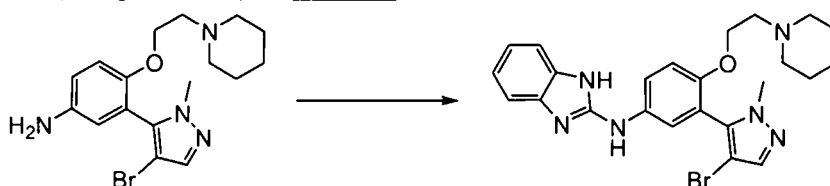
Se trata el éster metílico del ácido 1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico (150,0 mg) en metanol (15 mL) con una cantidad catalítica de paladio sobre carbón activado (10% en peso, Degussa), se desgasifica con argón y después se deja burbujear hidrógeno de un globo a través de la lechada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite. El filtrado se concentra a presión reducida y se seca, obteniéndose la sal de ácido trifluoroacético del éster metílico del ácido 1-{2-[4-amino-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico en forma de un aceite café con un rendimiento del 92%. LCMS m/z (%) = 345 (M+H, 100).

Paso 1.6c: Preparación del éster metílico del ácido 1-{2-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico (Compuesto 125).



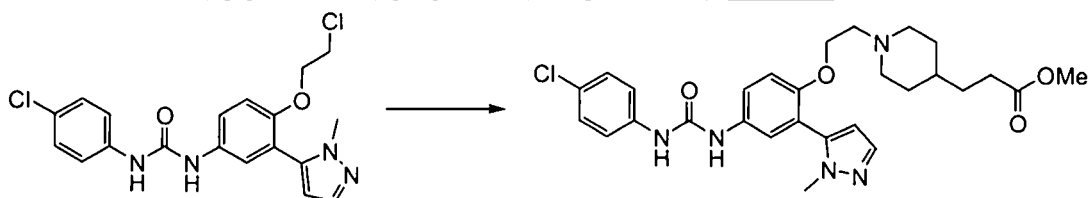
El compuesto del título se prepara en forma semejante al Método F, obteniéndose un aceite incoloro. LCMS m/z (%) = 500 (M+H, 100).

Ejemplo 1.7: Preparación de (1H-benzimidazol-2-il)-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (Compuesto 196). Método I



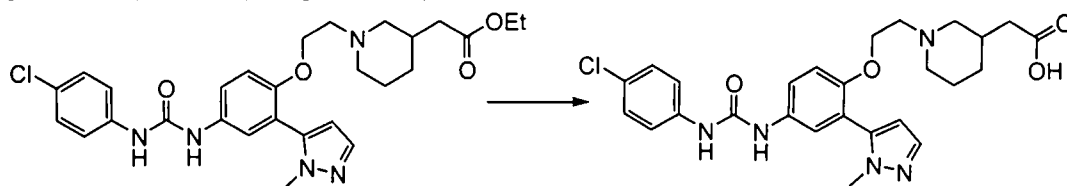
A una mezcla de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,105 g, 0,28 mmol) y 2-clorobenzimidazol (0,057 g, 0,33 mmol) en etanol (1 mL), se agregan dos gotas de HCl 1 N. La mezcla de reacción se calienta con microondas a 180 °C durante 1 hora, se concentra y se purifica por HPLC prep. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose el Compuesto 196 en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 17,1%. LCMS m/z (%) = 495 (M+H ^{79}Br , 100), 497 (M+H ^{81}Br , 90).

Ejemplo 1.8: Preparación del éster metílico del ácido 3-(1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-propiónico (Compuesto 151). Método J



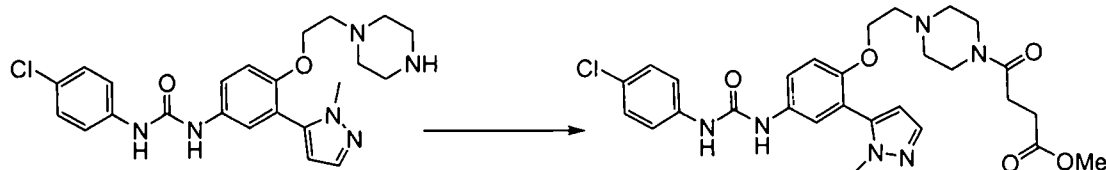
Una mezcla de 1-[4-(2-cloro-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (0,104 g, 0,257 mmol), éster metílico del ácido 3-piperidin-4-il-propiónico (0,108 g, 0,631 mmol), y carbonato de potasio (0,143, 1,03 mmol) en DMA (4,5 mL) se calienta por irradiación de microonda a 150 °C durante 1 hora. La mezcla impura se purifica por HPLC, obteniéndose el Compuesto 151 en forma de un aceite (sal TFA, 0,030 g, 18%). Masa exacta calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClN}_5\text{O}_4$ 539,23, hallada 540,4 (MH $^+$). ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d_6) δ : 10,70 (s, 1H), 8,24-8,30 (m, 2H), 7,61-7,62 (m, 1H), 7,57 (ancho s, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,14-7,16 (m, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,24-3,31 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 2,24-2,28 (t, J = 7,33 Hz, 2H), 1,40-1,75 (m, 8H).

Ejemplo 1.9: Preparación del ácido (1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-3-il)-acético (Compuesto 175). Método K



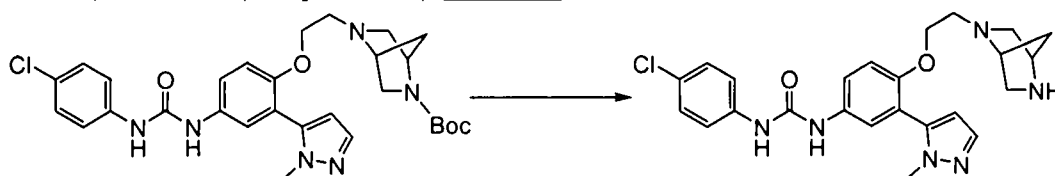
A una solución revuelta del éster etílico del ácido (1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-3-il)-acético (sal TFA, 0,038 g, 0,058 mmol) en una mezcla de THF (0,9 mL), MeOH (0,3 mL), y H₂O (0,3 mL) se agrega hidróxido de litio monohidrato (0,044 g, 1,05 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se revuelve durante 45 min. La mezcla impura se purifica por HPLC, obteniéndose el Compuesto 175 en forma de un aceite (sal TFA, 0,024 g, 66%). Masa exacta calculada para C₂₆H₃₀ClN₅O₄ 511,2, hallada 512,3 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ: 7,39-7,42 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 3H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,01-7,03 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,23-4,24 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,58-2,64 (m, 2H), 2,46-2,52 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 1H), 1,71 (s br, 2H), 1,54-1,57 (m, 1H), 1,01-1,04 (m, 1H).

Ejemplo 1.10: Preparación del éster metílico del ácido 4-(4-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-4-oxo-butírico (Compuesto 176). Método L



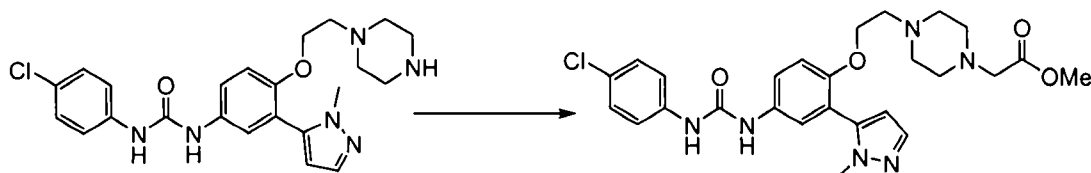
A una solución revuelta de 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-fenil]-urea (sal HCl, 0,033 g, 0,067 mmol) y DIEA (0,035 g, 46 μL, 0,266 mmol) en THF (5 mL) se agrega 4-cloro-4-oxo-butirato de metilo (0,011 g, 46 μL, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla se entibia hasta temperatura ambiente y se revuelve durante 45 min. La mezcla impura se purifica por HPLC, obteniéndose el Compuesto 176 en forma de un aceite (sal TFA, 0,024 g, 52%). Masa exacta calculada para C₂₈H₃₃ClN₆O₅ 568,22, hallada 569,5 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ: 7,50 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 3H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,05-7,07 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,29-4,30 (m, 2H), 3,64 (s, 5H), 3,46-3,47 (m, 2H), 3,11-3,13 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 4H), 2,58-2,59 (m, 2H), 2,53-2,55 (m, 2H), 1,26-1,28 (m, 5H).

Ejemplo 1.11: Preparación de 1-(4-cloro-fenil)-3-[4-[2-(2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (Compuesto 177). Método M



Una suspensión del éster ter-butilico del ácido 5-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico (sal TFA, 0,042 g, 0,062 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2 mL) se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se seca al vacío, obteniéndose el Compuesto 177 en forma de un aceite (sal HCl, 0,046 g, 100%). Masa exacta calculada para C₂₄H₂₇ClN₆O₂ 466,19, hallada 467,5 (MH⁺).

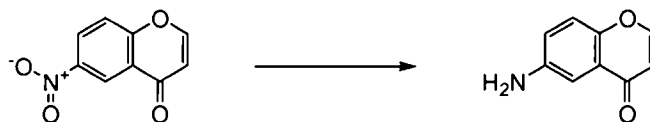
Ejemplo 1.12: Preparación del éster metílico del ácido (4-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-acético (Compuesto 209)). Método N



A una solución revuelta de 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-fenil]-urea (sal TFA, 0,063 g, 0,11 mmol) y DIEA (0,572 g, 77 μ L, 0,44 mmol) en THF (3 mL) se agrega bromoacetato de metilo (0,019 g, 12 μ L, 0,121 mmol) a 0 °C. La mezcla se entibia hasta temperatura ambiente y se revuelve durante 20 h. La mezcla impura se purifica por HPLC, obteniéndose el Compuesto **209** en forma de un aceite (sal TFA, 0,053 g, 74%). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{31}ClN_6O_4$ 526,21, hallada 527,5 (MH^+). ^1H NMR (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ : 7,78-7,89 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,54-7,77 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,06-7,08 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,33-4,35 (t, J = 4,55, 4,80 Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,46-3,48 (t, J = 4,55 Hz, 2H), 3,39-3,41 (m, 8H).

Ejemplo 1.13: Preparación de 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 17). Método O – Comprende los Pasos 1.13a hasta 1.13c para producir un fenol.

Paso 1.13a: Preparación de 6-amino-cromen-4-ona.



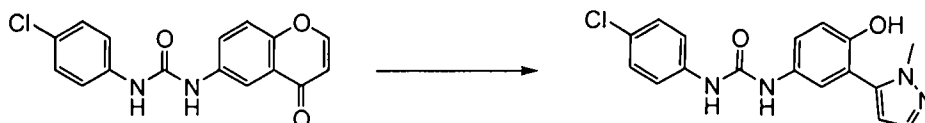
A una solución de 6-nitrocromona (2,0 g, 10,5 mmol) en metanol/acetato de etilo (100 mL/20 mL) purgado con argón, se agrega catalizador de Pd al 5%/C (Degussa-húmedo, 0,5 g). Se burbujea gas hidrógeno a través de la lechada, con agitación por 2 h, hasta que el análisis por LCMS y TLC muestran una conversión completa del material inicial al producto. El catalizador de paladio agotado se separa por filtración a través de Celite, y el sólido se lava con metanol. La combinación de los filtrados y lavados se evapora, produciéndose 6-amino-cromen-4-ona (1,58 g, 94%) en forma de un sólido amarillo claro. LCMS m/z (%) = 162 ($M+H$, 100), ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,79 (d, J = 5,96 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,86 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,88 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,80 Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 5,96 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H).

Paso 1.13b: Preparación de 1-(4-cloro-fenil)-3-(4-oxo-4H-cromen-6-il)-urea.



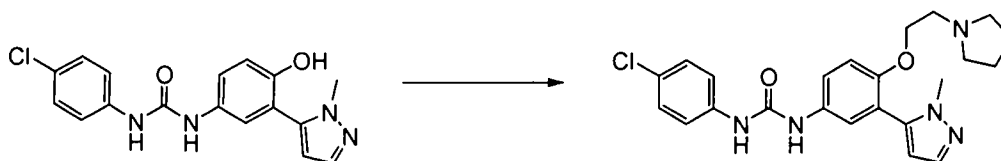
A una lechada revuelta y calentada (80 °C) de 6-aminocromona (3,0 g, 18,6 mmol) en tolueno (200 mL) se agrega isocianato de 4-clorofenilo (3,2 g, 20,5 mmol) y la mezcla se somete a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría y el precipitado se filtra y se lava con metanol. El residuo se seca al vacío, obteniéndose 1-(4-cloro-fenil)-3-(4-oxo-4H-cromen-6-il)-urea (5,8 g, 99%) en forma de un polvo amarillo. LCMS m/z (%) = 315 ($M+H$ ^{35}Cl , 100), 317 ($M+H$ ^{37}Cl , 32,2) ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,09 (bs, 1H), 8,94 (bs, 1H), 8,29 (d, J = 5,99 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,75 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,07 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 6,84, 2,16 Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 6,85, 2,11 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 5,98 Hz, 1H).

Paso 1.13c: Preparación de 1-(4-cloro-fenil)-3-[4-hidroxi-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea.



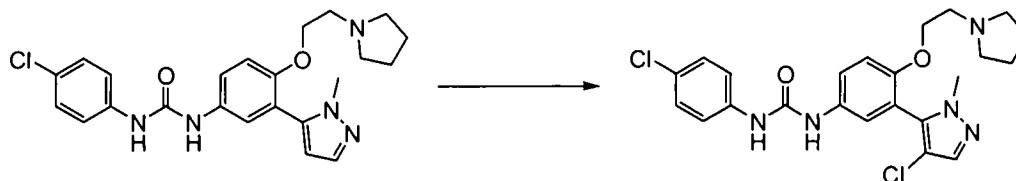
A una solución revuelta y enfriada con hielo de metil-hidrazina (1,46 g, 31,6 mmol) en piridina se agrega una lechada de 1-(4-cloro-fenil)-3-(4-oxo-4H-cromen-6-il)-urea (2,5 g, 7,9 mmol) en piridina a lo largo de un período de 10 min. La mezcla de reacción se revuelve a esta temperatura durante 2 horas y luego se deja entibiar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 6 h la mezcla de reacción se torna transparente. La reacción se revuelve a esta temperatura durante 18 horas. La piridina se evapora y el residuo oscuro resultante se disuelve en DMSO y se purifica con un sistema de HPLC prep. Varian (20 mL/min., λ = 240, 0,1%TFA/ H_2O :0,1%TFA/ CH_3CN). Se separan los dos regio-isómeros. Las fracciones que contienen el producto se concentran y se secan al vacío, obteniéndose un polvo incoloro (1,78 g, 47%). LCMS m/z (%) = 343 ($M+H$ ^{35}Cl , 100), 345 ($M+H$ ^{37}Cl , 32,5). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9,59 (bs, 1H), 8,72 (bs, 1H), 8,48 (bs, 1H), 7,43 (dd, J = 6,8, 2,07 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,13, 2,09 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 2,72 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,36 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H).

Paso 1.13d: Preparación de 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea.



A una solución revuelta y enfriado con hielo de 1-(4-cloro-fenil)-3-[4-hidroxi-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (0,1 g, 0,2923 mmol), trifenil-fosfina (0,291 g, 1,1078 mmol) y 1-(2-hidroxi etil)-pirrolidina (0,127 g, 1,099 mmol) en THF (25 mL), se agrega azodicarboxilato de diisopropilo (0,224 g, 1,104 mmol) lentamente a lo largo de 10 minutos. La mezcla de reacción se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se revuelve durante 4 h a esta temperatura. El THF se evapora y el jarabe se disuelve en DMSO y se purifica con un sistema HPLC prep. Varian (flujo de 60 mL/min y $\lambda = 240$ 0,1%TFA/H₂O : 0,1%TFA/CH₃CN). Las fracciones que contienen el producto se evaporan. El residuo rosado se somete a una segunda purificación mediante cromatografía flash en SiO₂ (eluyente: 1% metanol en DCM a 15% metanol en DCM). Las fracciones que contienen el producto se evaporan, obteniéndose un sólido incoloro que se usa directamente en el paso siguiente.

Paso 1.13e: Preparación de 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea.

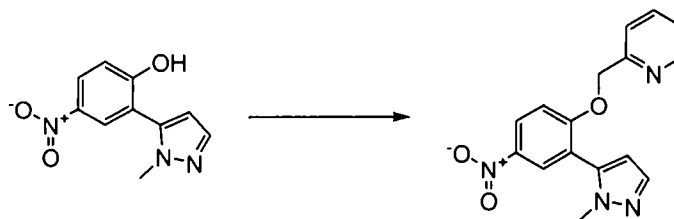


A una solución de 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea en metanol frío se agrega una solución de *N*-cloro-succinimida (0,044 g, 0,3215 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se revuelve durante 60 minutos. Luego el metanol se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía flash en sílice usando como eluyente metanol al 15% en DCM. Las fracciones que contienen el producto se evaporan y se secan al vacío, obteniéndose 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 17) (0,05 g, 38%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS m/z (%) = 474 ($M+H$ ³⁵Cl ³⁵Cl, 100), 476 ($M+H$ ³⁵Cl ³⁷Cl, 81,7), 478 ($M+H$ ³⁷Cl ³⁷Cl, 11,2). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,83 (bs, 1H), 8,73 (bs, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 2,65, 2,69$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 2,06, 2,11$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 2,09, 2,04$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 4,2-4,0 (bm, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,7-2,5 (bm, 2H), 2,4-2,3 (bm, 4H), 1,7-1,5 (bm, 4H).

Ejemplo 1.14: Preparación de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea (Compuesto 28).

Paso 1.14a: Preparación de 2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenoximetil]-piridina.

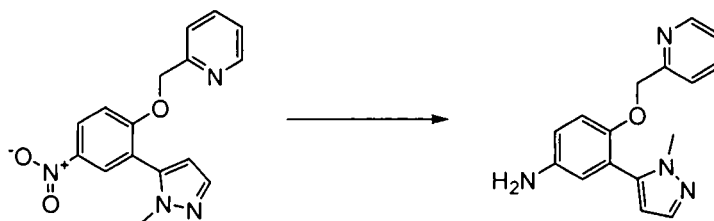
Método P



Una mezcla de 2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenol (100 mg, 0,46 mmol), sal bromhidrato de 2-bromometilpiridina (140 mg, 0,55 mmol) y carbonato de potasio (158 mg, 1,15 mmol) en DMSO (4 mL) se revuelve a 100 °C durante la noche. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido café (158 mg, 81%). Masa exacta calculada para C₁₆H₁₄N₄O₃ 310,1, hallada 311,2 (MH⁺).

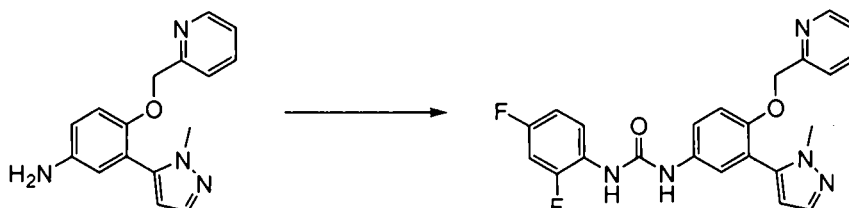
Paso 1.14b: Preparación de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina.

Método Q



A una solución de 2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenoxi-metil]-piridina (158 mg, 0,37 mmol) en THF (3 mL) y solución saturada de cloruro de amonio (1 mL) se agrega cinc en polvo (192 mg, 2,96 mmol) a 0 °C. La mezcla se revuelve a la misma temperatura durante 15 minutos y luego se filtra a través de Celite. La solución se concentra al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido (150 mg, 100%). Masa exacta calculada para $C_{16}H_{16}N_4O$ 280,1, hallada 281,4 (MH^+).

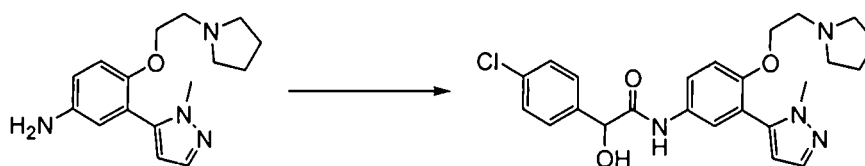
Paso 1.14c: Preparación de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea (Compuesto 28).



El compuesto del título se prepara de manera semejante al Método F, obteniéndose un sólido blanquecino. ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 3,68 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,37-7,47 (m, 4H), 7,87 (dt, $J = 2,02$, 8,08 Hz, 1H), 8,00-8,07 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,59-8,60 (m, 1H), 8,98-8,99 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{19}F_2N_5O_2$ 435,2, hallada 436,4 (MH^+).

Ejemplo 1.15: Preparación de 2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 95).

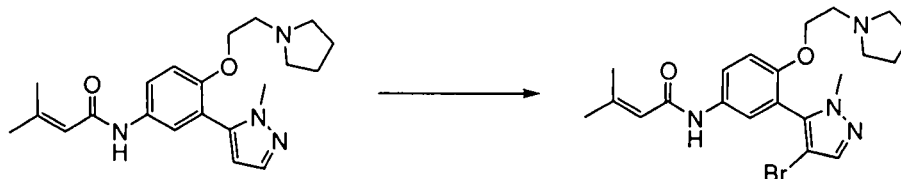
Método R



Una mezcla de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (100 mg, 0,35 mmol), ácido 4-cloromandélico (98 mg, 0,525 mmol), HATU (200 mg, 0,525 mmol) y trietilamina (0,5 mL) en DMF (6 mL) se calienta a 50 °C durante la noche. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma semisólida (24 mg, 15%). ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 1,60-1,73 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 4,25 (t, $J = 5,05$ Hz, 2H), 6,26 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 9,09$ Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,51-7,53 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 2,78$, 8,84 Hz, 1H), 9,50 (s br, 1H), 10,0 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{27}ClN_4O_3$ 454,2, hallada 455,4 (MH^+).

Ejemplo 1.16: Preparación de la [3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 3-metil-but-2-enoico (Compuesto 106).

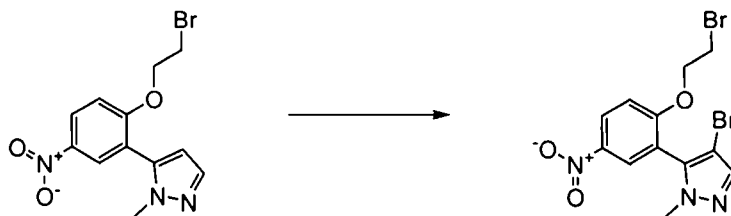
Método S



Se trata 3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-butiramida (20 mg, 0,054 mmol) con NBS (10 mg, 0,054 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (6 mg, 25%). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}BrN_4O_2$ 446,1, hallada 447,2 (MH^+).

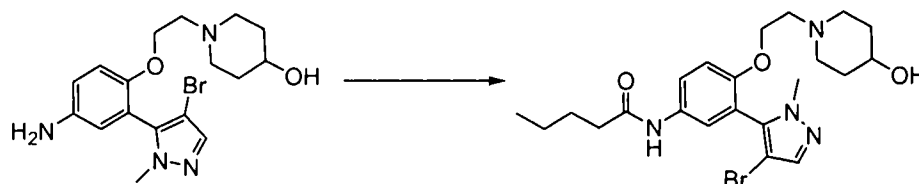
Ejemplo 1.17: Preparación de 4-bromo-5-[2-(2-bromo-etoxi)-5-nitro-fenil]-1-metil-1H-pirazol.

Método T



Una mezcla de 5-[2-(2-bromo-etoxy)-5-nitro-fenil]-1-metil-1H-pirazol (200 mg, 0,61 mmol), y *N*-bromosuccinimida (0,61 mmol, 1,0 eq) en 2 mL de DMF se revuelve a 100 °C durante 10 minutos en el microonda. La reacción en la mezcla se detiene con agua, se extrae con acetato de etilo, y se seca al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (200 mg, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,53-3,64 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,38-4,49 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,39 (d, 1H). Masa exacta calculada para C₁₂H₁₁BrN₃O₃ 402,9, hallada 406,1 (MH⁺).

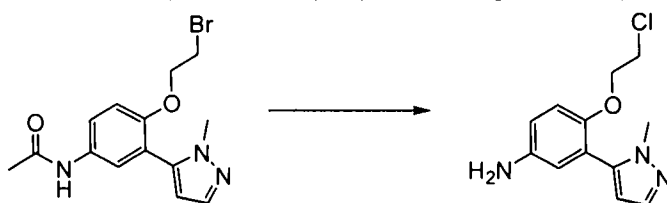
Ejemplo 1.18: Preparación de la {3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxy]-fenil}-amida del ácido pentanoico (Compuesto 179). Método U



Una mezcla de 1-{2-[4-amino-2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-ol (50 mg, 0,126 mmol), anhídrido valérico (28 mg, 0,15 mmol) y trietilamina (0,1 mL) en DMF (1 mL) se calienta con microondas a 80 °C durante 10 minutos. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (27 mg, 45%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 0,90 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H), 1,33 (cuar, *J* = 7,58 Hz, 2H), 1,47-1,51 (m, 1H), 1,57 (quin, *J* = 7,58 Hz, 2H), 1,68-1,90 (m, 2H), 2,30 (t, *J* = 7,33 Hz, 2H), 2,75-3,30 (m, 6H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,70-3,71 (m, 3H), 3,85-3,90 (m, 1H), 4,22-4,50 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,53 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 2,53, 9,09 Hz, 1H), 9,37 (s, br, 1H), 9,98 (s, 1H). Masa exacta calculada para C₂₂H₃₁BrN₄O₃ 478,2, hallada 479,3 (MH⁺).

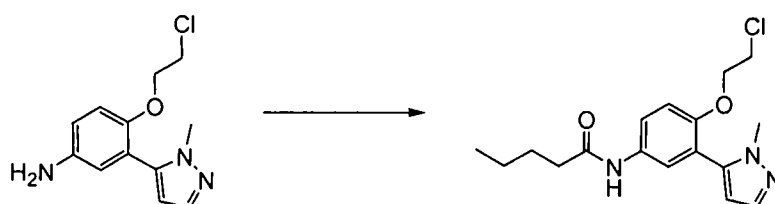
Ejemplo 1.19: Preparación de la [4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxy]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido pentanoico (Compuesto 203).

Paso 1.19a: Preparación de 4-(2-cloro-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina. Método V



Una mezcla de *N*-[4-(2-bromo-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida (450 mg, 1,33 mmol), HCl concentrado (0,9 mL) en THF (4 mL) se calienta por irradiación de microonda a 150 °C durante 30 minutos. El producto impuro se concentra al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite café. Masa exacta calculada para C₁₂H₁₄ClN₂O 251,1, hallada 252,0 (MH⁺). Este producto se usa sin purificación en el paso siguiente.

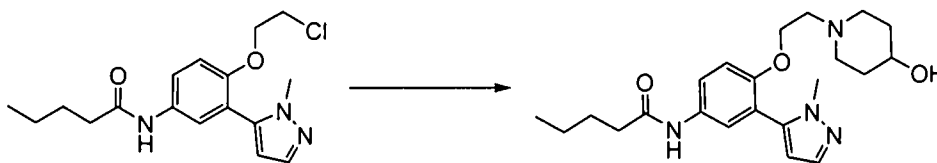
Paso 1.19b: Preparación de la [4-(2-cloro-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido pentanoico.



El compuesto del título se prepara de manera semejante al Método U, obteniéndose un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0,95 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H), 1,43 (cuar, *J* = 7,58 Hz, 2H), 1,72 (quin, *J* = 7,60 Hz, 2H), 2,40 (t, *J* = 7,58 Hz, 2H), 3,72 (t, *J* = 5,31 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H),

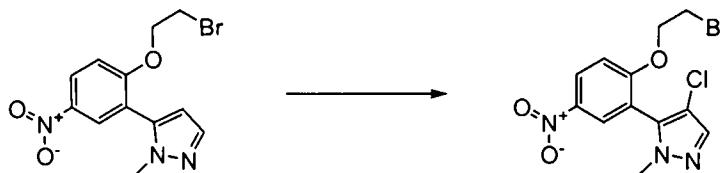
7,44 (s, br, 1H), 7,59-7,60 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3O_3$ 335,1, hallada 336,3 (MH^+).

Paso 1.19c: Preparación de [4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido pentanoico (Compuesto 203). Método W



Una mezcla de ácido pentanoico [4-(2-cloro-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida (50 mg, 0,15 mmol), 4-hidroxipiperidina (18 mg, 0,18 mmol), carbonato de potasio (31 mg, 0,225 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro amónico de tetrabutilo en DMF (1 mL) se calienta con microondas a 100 °C durante 2,5 horas. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido pegajoso (51 mg, 85%). ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 0,89 (t, $J = 7,33$ Hz, 3H), 1,30 (cuar, $J = 7,58$ Hz, 2H), 1,40-1,48 (m, 1H), 1,54 (quin, $J = 7,58$ Hz, 2H), 1,66-1,82 (m, 2H), 2,28 (t, $J = 7,33$ Hz, 2H), 2,82-2,89 (m, 1H), 3,05-3,09 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 1H), 3,39-3,45 (m, 2H), 3,64 (d, $J = 2,53$ Hz, 3H), 3,85 (s, 1H), 4,11-4,18 (m, 4H), 6,25 (dd, $J = 2,02, 5,05$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 9,09$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 2,02, 5,31$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,78$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 2,53, 9,09$ Hz, 1H), 9,23 (s, br, 1H), 9,91 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{32}N_4O_3$ 400,2, hallada 401,3 (MH^+).

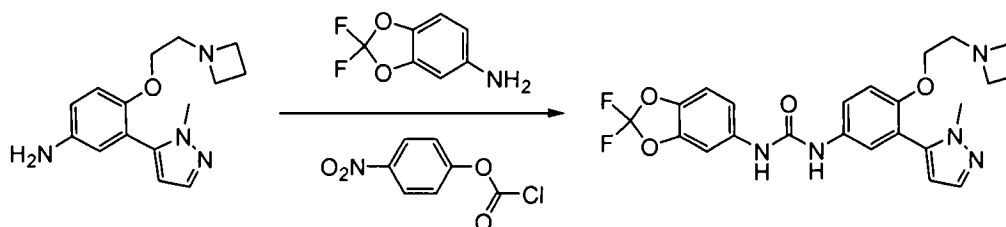
Ejemplo 1.20: Procedimiento general de cloración. Preparación del intermediario 5-[2-(2-bromo-etoxi)-5-nitro-fenil]-4-cloro-1-metil-1H-pirazol. Método X



Una mezcla de 5-[2-(2-bromo-etoxi)-5-nitro-fenil]-1-metil-1H-pirazol (470 mg, 1,44 mmol), y *N*-clorosuccinimida (1,44 mmol, 1,0 eq) en 2 mL de DMF se revuelve a 100 °C durante 20 minutos en el microonda. La reacción de la mezcla se detiene con agua, se extrae con acetato de etilo, y se seca al vacío, obteniéndose el compuesto

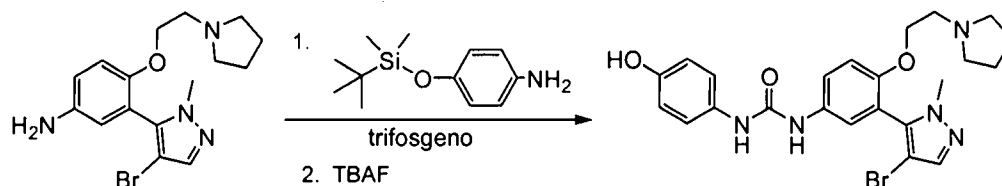
del título en forma de un sólido amarillo (462 mg, 89%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,61 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,44 (t, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,40 (d, 1H). Masa exacta calculada para $C_{12}H_{11}^{81}BrClN_3O_3$ 359,0, hallada 362,0 (MH^+).

Ejemplo 1.21: Preparación de 1-[4-(2-azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)-urea (Compuesto 87). Método Y



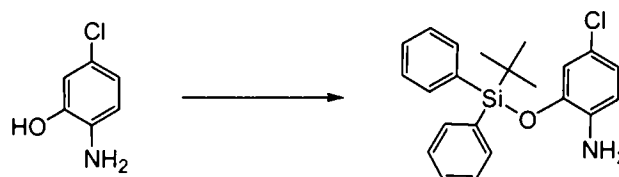
A una solución de cloroformato de 4-nitrofenilo (51,5 mg, 0,255 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) y piridina (50 μ L) se agrega 5-amino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (32 μ L, 0,275 mmol). Después de 1 hora, se agrega 4-(2-azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (47,4 mg, 0,147 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) y se revuelve durante la noche. El material resultante se purifica por HPLC. El producto se seca al vacío, obteniéndose el Compuesto 87 en forma de un sólido blanco (40,7 mg, 50%). LCMS m/z (%) = 472 ($M+H$, 100), ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,96 (bs, 1H), 8,73 (bs, 1H), 7,65 (d, $J = 2,10$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 2,71$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,74$ Hz, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,22 (d, $J = 1,84$ Hz, 1H), 3,89 (t, $J = 5,51$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,98 (t, $J = 6,92$ Hz, 4H), 2,60 (t, $J = 5,47$ Hz, 2H), 1,86 (quinteto, $J = 6,90$ Hz, 2H).

Ejemplo 1.22: Preparación de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-hidroxi-fenil)-urea (Compuesto 25). Método Z



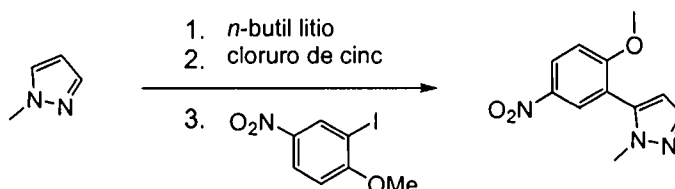
A una solución de trifosgeno (19,7 mg, 0,066 mmol) en THF (4 mL) se agrega 4-(ter-butyl-dimetil-silaniloxy)-fenilamina (48,4 mg, 0,217 mmol). Después de 1 hora, se agrega 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (62,3 mg, 0,171 mmol) en THF (5 mL) y 30 min. después se agrega trietilamina (100 μ L) y se revuelve durante la noche. El material resultante se purifica por HPLC. El aceite aislado (80 mg) se disuelve en THF (15 mL). A esta solución, se agrega TBAF (0,165 mL de una solución 1,0 M en THF, 0,165 mmol). La mezcla de reacción se concentra hasta un aceite que se purifica por cromatografía en columna de SiO₂ (eluyente: 20% metanol/ 80% diclorometano), obteniéndose el Compuesto **25** en forma de un sólido blanco (57,2 mg, 67%). LCMS m/z (%) = 500 (M+H ⁷⁹Br, 100), 502 (M+H ⁸¹Br, 89), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9,03 (s, 1H), 8,59 (bs, 1H), 8,35 (bs, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,97, 2,71 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,70 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,86 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 4H).

Ejemplo 1.23: Preparación de 2-(ter-butil-difenil-silaniloxy)-4-cloro-fenilamina. Método AA



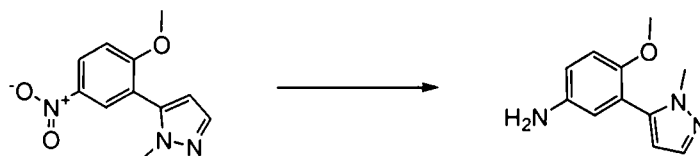
Se disuelven 2-amino-5-clorofenol (0,949 g, 6,61 mmol), *ter*-butilclorodifenilsilano (2,50 mL, 9,61 mmol) e imidazol (1,335 g, 19,6 mmol) en THF (50 mL). Varios días después, la mezcla de reacción se concentra, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna de SiO₂ (eluyente: 45% diclorometano/ 55% hexanos). El producto se seca al vacío, obteniéndose 2-(ter-butil-difenil-silaniloxy)-4-cloro-fenilamina en forma de un aceite amarillo (784,2 mg, 31%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7,72-7,64 (m, 4H), 7,55-7,43 (m, 6H), 6,71 (d, J = 8,45 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,46, 2,27 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 2,26 Hz, 1H), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 1.24: Preparación del intermediario 5-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-1-metil-1H-pirazol. Método AB



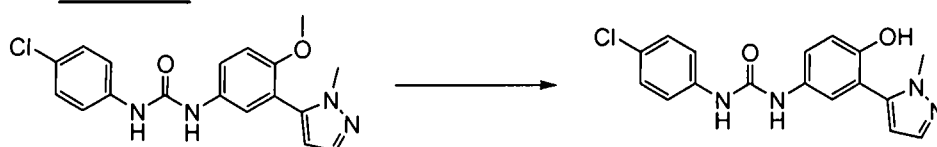
Una solución de *N*-metilpirazol (5,12 g, 62,4 mmol) en THF (100 mL) se enfría hasta -78 °C y se agrega *n*-butil-litio 2,5 M en hexano (27,5 mL, 68,8 mmol). Después de revolver durante 30 minutos a la misma temperatura, se agregan cloruro de cinc 0,5 M en THF (107 mL, 53,5 mmol) y cloruro de cinc 1 M en dietil éter (15,3 mL, 15,2 mmol). La mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agrega 2-yodo-4-nitroanisol (17,4 g, 62,4 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3,6 g, 3,1 mmol). Después de revolver a 60 °C durante 20 horas, la solución negra se concentra en un evaporador rotatorio, y se extrae con acetato de etilo y salmuera. La combinación de capas orgánicas se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra parcialmente hasta que empieza a precipitar un sólido. Se agrega hexano, el precipitado se separa por filtración, y se lava con una mezcla de hexano/acetato de etilo 3:1 obteniéndose 5-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-1-metil-1H-pirazol (8,6 g, 36,9 mmol, 59%) en forma de un sólido beige. LCMS m/z (%) = 234 (M+H, 100). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,34 (dd, J = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Ejemplo 1.25: Preparación del intermediario 4-metoxi-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina. Método AC



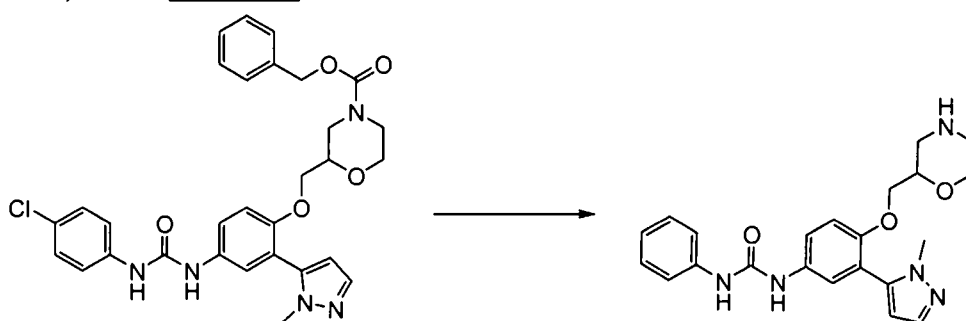
A una solución de 5-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-1-metil-1H-pirazol (7,95 g, 34,1 mmol) en ácido acético (250 mL) se agrega cinc en polvo (11,7 g, 179 mmol) en porciones, con enfriamiento en un baño de hielo, a lo largo de un período de 10 minutos. Después de revolver durante 30 min a temperatura ambiente, los sólidos se separan por filtración a través de Celite. El filtrado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en columna de SiO₂ (eluyente: cloruro de metileno/metanol 20:1), obteniéndose 4-metoxi-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (4,34 g, 21,4 mmol, 62%) en forma de un aceite. LCMS *m/z* (%) = 204 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,51 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 2,8, 8,7 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,24-3,55 (ancho s, 2H).

Ejemplo 1.26: Preparación del intermediario 1-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea. Método AD



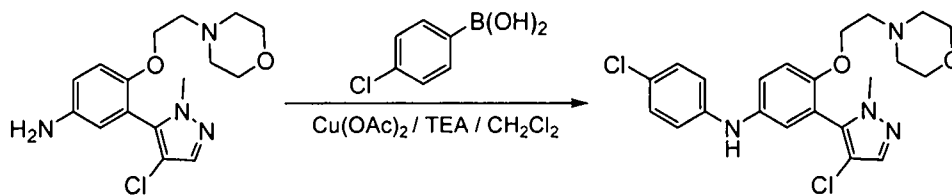
A una mezcla de 1-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (6,35 g, 17,8 mmol) y dicloroetano (500 mL), se agrega tribromoborano (10 mL, 106 mmol). La mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente. Después de revolver durante el fin de semana, la mezcla se enfría en un baño de hielo y se agrega lentamente una mezcla fría de hidróxido de amonio y agua (aprox. 100 mL). La mezcla se transfiere a un embudo de separación y se extrae con cloruro de metileno y agua. El material sólido en la fase acuosa se separa por filtración y se lava con agua, obteniéndose 1-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea en forma de un sólido blanco (4,92 g, pureza del 90%, 12,7 mmol, 71%). La combinación de fases orgánicas se seca sobre MgSO₄, se filtra, y se concentra, obteniéndose una cantidad adicional de 1-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea en forma de un sólido blanco (1,71 g, 4,99 mmol, 28%). Rendimiento total: 99%. LCMS *m/z* (%) = 343,1 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,60 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 4H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,21 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H).

Ejemplo 1.27: Preparación de 1-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(morfolin-2-ilmetoxi)-fenil]-3-fenil-urea (Compuesto 174). Método AE



A una solución del éster bencílico del ácido 2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-morfolina-4-carboxílico (30 mg, 0,052 mmol) en metanol (5 mL), se agrega Pd sobre carbón (10%, 50% H₂O, 50 mg, 0,024 mmol), y la mezcla se revuelve en una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 2 horas. Los sólidos se separan por filtración a través de Celite y la mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el Compuesto 174 en forma de un sólido blanco (sal TFA, 9,8 mg, 0,0176 mmol, 36%). LCMS *m/z* (%) = 408,5 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ: 7,43-7,38 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 3H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,01-3,98 (m, 3H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14-3,09 (m, 2H), 2,98-2,92 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H).

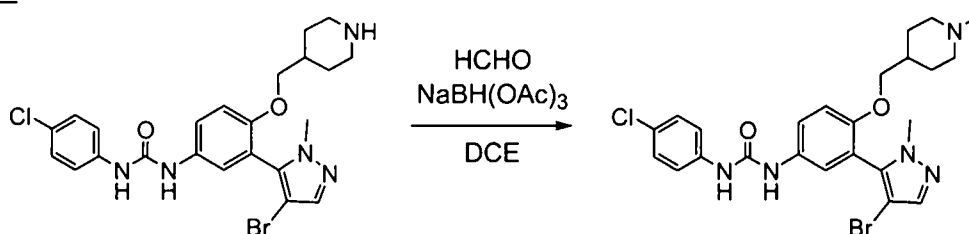
Ejemplo 1.28: Aminación con ácido borónico y acetato de cobre(II), preparación de [3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(4-cloro-fenil)-amina (Compuesto 305). Método AF



Una mezcla de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (0,050 g, 0,15 mmol), ácido 4-clorofenil-borónico (0,035 g, 0,23 mmol), acetato de cobre(II) (0,0273 g, 0,15 mmol) y trietilamina (0,042 mL, 0,3 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se revuelve a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentra, obteniéndose un producto impuro que se purifica por HPLC prep. Se recogen las fracciones correspondientes y se liofilizan, obteniéndose una sal TFA del Compuesto **305** en forma de un sólido gris, con un rendimiento del 21,3%. LCMS: La masa exacta calculada para $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_2$ es 446,13, hallada $m/z = 447,1$ (M+H).

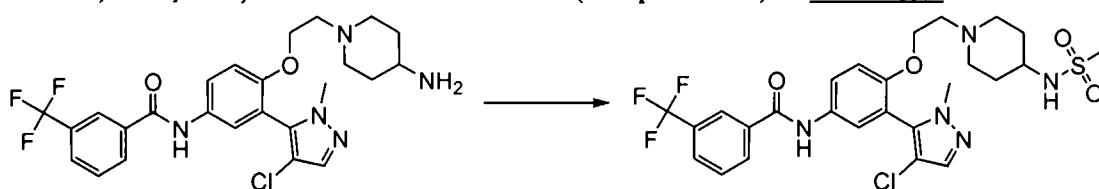
Ejemplo 1.29: Aminación reductiva, preparación de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 335).

Método AG



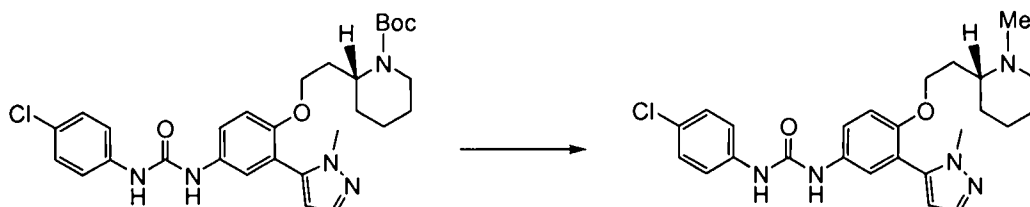
Una mezcla de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (0,030 g, 0,06 mmol) y formaldehído (solución acuosa al 37%, 0,015 mL, 0,18 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (0,025 g, 0,12 mmol). La mezcla se revuelve a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante la noche, se diluye con acetato de etilo y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose un producto impuro que se purifica por HPLC prep. Se recogen las fracciones correspondientes y se liofilizan, obteniéndose una sal TFA del Compuesto **335** en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 54,7%. LCMS: Masa exacta calculada para $C_{24}H_{27}BrClN_5O_2$ es 531,10, hallada $m/z = 532,2$ (M+H).

Ejemplo 1.30: Preparación de N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metanosulfonilamino-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 757). Método AH



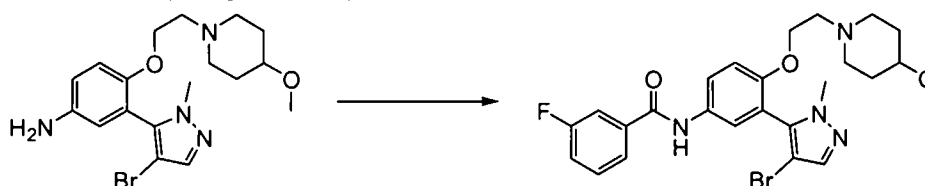
Se disuelve N-[4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (0,038 g, 0,073 mmol) en DMA (2,0 mL) en un vial con una barra de agitación. Se agrega cloruro de metanosulfonilo (0,0085 g, 0,11 mmol) y la reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra, se vierte sobre $NaHCO_3$ (5 mL) y la solución se extrae con EtOAc (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos se secan (Na_2SO_4), se filtran, se concentran y se purifican por HPLC prep, obteniéndose el compuesto del título (0,016 g, 0,026 mmol, 35%, sal TFA) en forma de un sólido blanco. LCMS m/z (%) = 600 (M+H³⁵Cl, 100), 602 (M+H³⁷Cl, 36). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10,54 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,50-2,90 (m, 7H), 2,95 (s, 3H), 2,00-1,50 (m, 4H).

Ejemplo 1.31: Preparación de 1-(4-cloro-fenil)-3-[4-[2-((R)-1-metil-piperidin-2-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (Compuesto 353). Método AI



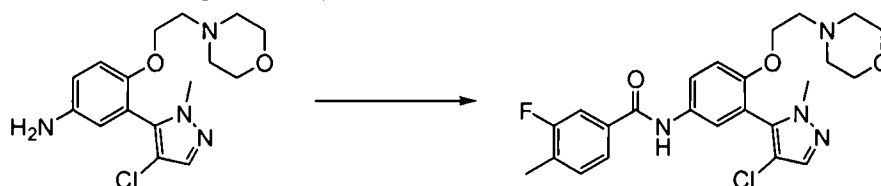
Se agrega el éster ter-butílico del ácido 2-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-1-carboxílico (240 mg, 0,434 mmol) a una solución de LiAlH_4 1 M en THF (3,472 mL, 3,472 mmol) y THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 75 °C durante 8 horas. La reacción en la mezcla impura se detiene con agua a 0 °C mientras se revuelve y se agrega Na_2SO_4 al producto impuro, y luego se revuelve a temperatura ambiente durante 30 minutos más. El sólido resultante se filtra, se lava con acetato de etilo y el sobrenadante se concentra y se seca al vacío. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido rosado pálido que es la sal TFA. Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2$ 467,2, hallada 468,5 (MH^+).

Ejemplo 1.32: Preparación de N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-fluoro-benzamida (Compuesto 637).



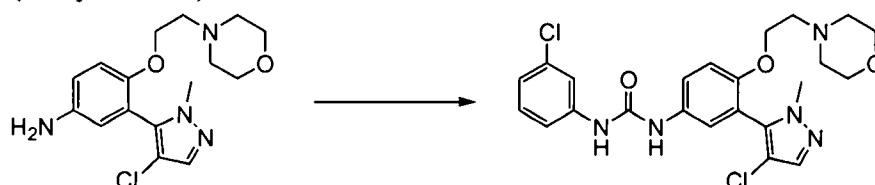
A una solución de 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)benzenamina (0,024 g, 0,060 mmol) en CH_2Cl_2 (0,9 mL) se agregan cloruro de 3-fluorobenzoylo (0,0086 mL, 0,0714 mmol) y trietilamina (0,011 mL, 0,077 mmol). La reacción se revuelve durante 1 h, y se concentra y se purifica por RP-HPLC. Por liofilización se obtiene la sal TFA en forma de un aceite café (0,027 g, 56%). LCMS m/z (%) = 531 ($\text{M}+\text{H}^{79}\text{Br}$, 94), 533 ($\text{M}+\text{H}^{81}\text{Br}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,42 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 2,1, 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,45 (dt, J = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 3,7, 9,1 Hz, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,53-1,37 (m, 11H).

Ejemplo 1.33: Preparación de N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida (Compuesto 559).



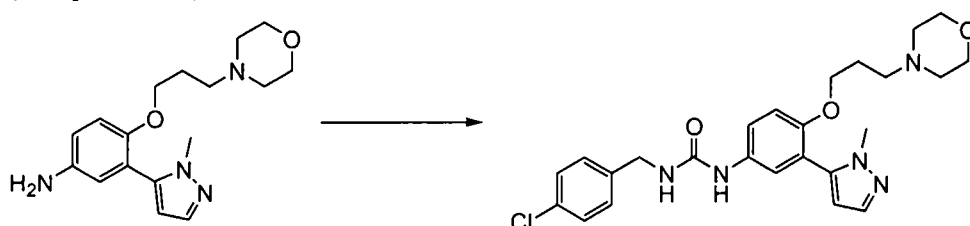
A una solución de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolino-4-il-etoxi)-fenilamina (0,040 g, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (1,8 mL) se agregan cloruro de 3-fluoro-4-metilbenzoylo (0,025 mL, 0,14 mmol) y trietilamina (0,022 mL, 0,15 mmol). La reacción se revuelve durante 1 h, y se concentra y se purifica por RP-HPLC. Por liofilización se obtiene la sal TFA en forma de un aceite café (0,0096 g, 14%). LCMS m/z (%) = 473 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 475 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 27). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,31 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 2,6, 11,6 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,00-2,90 (m, 10H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 1.34: Preparación de 1-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-3-(3-clorofenil)urea (Compuesto 231).



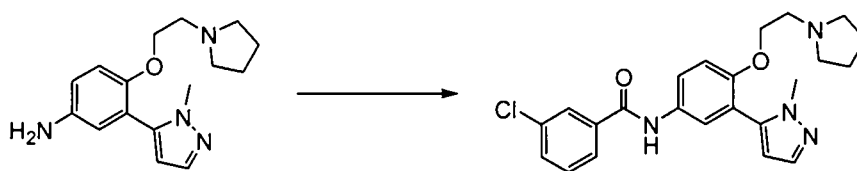
Una solución de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (0,040 g, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se trata con isocianato de 3-clorofenilo (0,015 mL, 0,125 mmol). La reacción se revuelve durante la noche, y se concentra y se purifica por RP-HPLC. Por liofilización se obtiene la sal TFA en forma de un sólido café (0,016 g, 27%). LCMS m/z (%) = 490 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}$, 100), 492 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 76), 494 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}$, 15). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,92 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,74 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,57 (dd, $J = 2,7, 6,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,04 (dt, $J = 1,9, 7,4$ Hz, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 4H), 2,66-2,48 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 4H).

Ejemplo 1.35: Preparación de 1-(4-cloro-bencil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea (Compuesto 666).



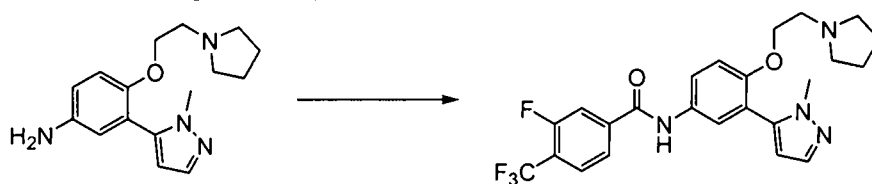
Una solución de 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-morfolinopropoxi) bencenamina (0,025 g, 0,079 mmol) en CH_2Cl_2 (0,6 mL) se trata con 4-cloroisocianato de bencilo (0,012 mL, 0,083 mmol). La reacción se revuelve durante 1 h, y se concentra y se purifica por RP-HPLC. Por liofilización se obtiene la sal TFA en forma de un sólido blanco (0,037 g, 78%). LCMS m/z (%) = 484 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 486 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 38). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,60 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2,6, 8,9$ Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 4H), 7,07 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 6,25 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,02-3,90 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,58 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,34 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,09-2,92 (m, 4H), 2,06-1,97 (m, 2H).

Ejemplo 1.36: Preparación de 3-cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 512).



A una solución de 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenamina (0,029 g, 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 mL) se agregan cloruro de 3-clorobenzilo (0,015 mL, 0,12 mmol) y trietilamina (0,018 mL, 0,13 mmol). La reacción se revuelve durante 1 h, y se concentra y se purifica por RP-HPLC. Por liofilización se obtiene la sal TFA en forma de un aceite café (0,037 g, 87%). LCMS m/z (%) = 425 ($\text{M}+\text{H}^{35}\text{Cl}$, 100), 427 ($\text{M}+\text{H}^{37}\text{Cl}$, 42). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,40 (s, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H).

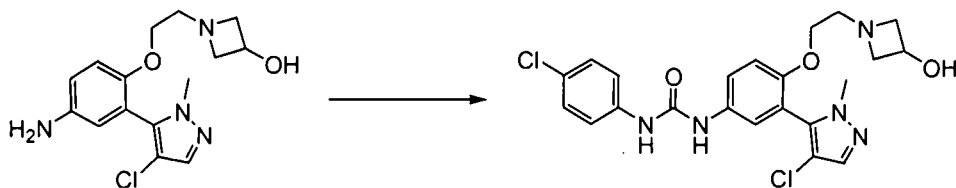
Ejemplo 1.37: Preparación de 3-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 487).



A una solución de 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)bencenamina (0,029 g, 0,10 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 mL) se agregan cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo (0,018 mL, 0,12 mmol) y trietilamina (0,018 mL, 0,13 mmol). La reacción se revuelve durante 1 h, y se concentra y se purifica por RP-HPLC. Por liofilización se obtiene la sal TFA en forma de un aceite café (0,042 g, 88%). LCMS m/z (%) = 477 ($\text{M}+\text{H}$, 100). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,55 (s, 1H), 8,07-7,95 (m, 3H), 7,88 (dd, $J = 2,6, 9,0$ Hz, 1H),

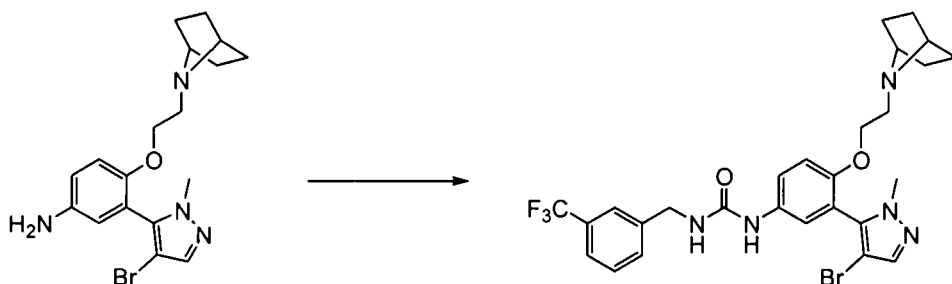
7,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H).

Ejemplo 1.38: Preparación de 1-{3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 298).



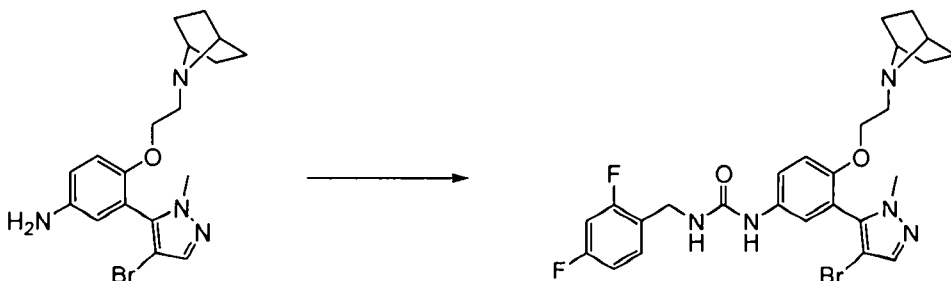
Se agrega isocianato de 4-clorofenilo (19,0 mg, 0,124 mmol) a una solución de 1-{2-[4-amino-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-azetidin-3-ol (40,0 mg, 0,124 mmol) en diclorometano (2,0 mL) y DMF (0,1 mL), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentra y se purifica por RP-HPLC. Las fracciones recogidas se concentran y se agrega hidróxido de sodio al 12% (acuoso) (0,2 mL), obteniéndose un pH 9. La solución se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad, obteniéndose un sólido blanco (28 mg, 47%). LCMS m/z (%) = 476 ($M+H$ ^{35}Cl , 100), 478 ($M+H$ ^{37}Cl , 67). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,81 (bs, 1H), 8,71 (bs, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,47 (d, $J = 2,08$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 2,10$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,71$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 2,11$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 2,04$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 4H).

Ejemplo 1.39: Preparación de 1-[4-[2-(7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-bencil)-urea (Compuesto 710).



Se agrega 4-[2-(7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (50,0 mg, 0,13 mmol) a una solución de clorocformato de 4-nitrofenilo (26,0 mg, 0,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (4,0 mL) y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla con precipitado resultante se agregan 3-trifluorometilbencilamina (0,022 mL, 0,15 mmol) y N,N -diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,17 mmol), y la mezcla se revuelve durante 1 hora más. La mezcla se concentra y se purifica por RP-HPLC. Las fracciones recogidas se concentran y se agrega hidróxido de sodio al 12% (acuoso) (0,2 mL), obteniéndose un pH 9. La solución se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad, obteniéndose un sólido blanco (49 mg, 65%). LCMS m/z (%) = 592 ($M+H$ ^{79}Br , 100), 594 ($M+H$ ^{81}Br , 67). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8,67 (bs, 1H), 7,67 (bs, 1H), 7,65-7,59 (m, 4H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 2,69$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 9,04$ Hz, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 4,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,59-2,55 (m, 2H), 1,56-1,54 (m, 4H), 1,17-1,15 (m, 4H).

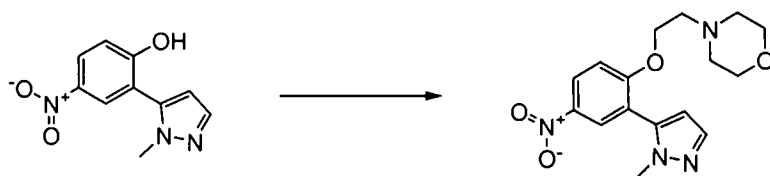
Ejemplo 1.40: Preparación de 1-[4-[2-(7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-bencil)-urea (Compuesto 734).



Se agrega 4-[2-(7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (50,0 mg, 0,13 mmol) a una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (26,0 mg, 0,13 mmol) en 1,2-dicloroetano (4,0 mL) y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla con precipitado resultante se agregan 2,4-difluorobencilamina (0,030 mL, 0,25 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,030 mL, 0,17 mmol), y la mezcla se revuelve durante 1 hora más. La mezcla se concentra y se purifica por RP-HPLC. Las fracciones recogidas se concentran y se agrega hidróxido de sodio al 12% (acuoso) (0,2 mL), obteniéndose un pH 9. La solución se extrae en acetato de etilo y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad, obteniéndose un sólido blanco (62 mg, 87%). LCMS m/z (%) = 560 (M+H ⁷⁹Br, 100), 562 (M+H ⁸¹Br, 91). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,59 (bs, 1H), 7,58 (bs, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,29 (bs, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,60-5,59 (m, 1H), 4,29 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,11 (bs, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 1,54-1,52 (m, 4H), 1,15-1,13 (m, 4H).

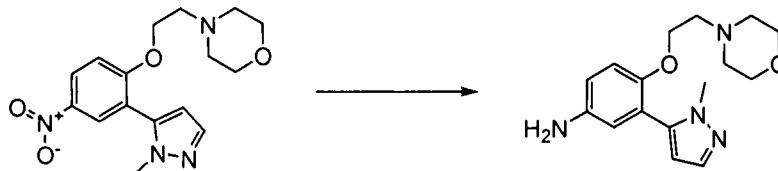
Ejemplo 1.41: Preparación de 4-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 281).

Paso 1.41a: Procedimiento general de Mitsunobu. Preparación de 4-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenoxi]-etil}-morfolina.



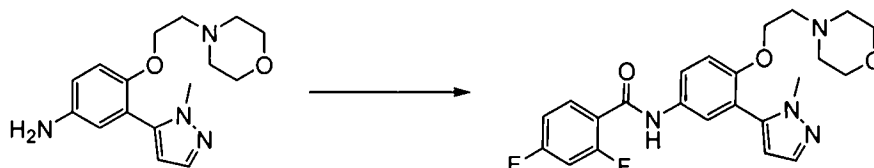
Una mezcla de trifenilfosfina (7,5 g, 1,8 eq), y azodicarboxilato de diisopropilo (5,66 mL, 1,8 eq) en 50 mL de THF se revuelve a 0 °C durante 10 minutos, y después se agregan 2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenol (3,5 g, 15,9 mmol) y 2-morfolin-4-il-etanol (3,66 mL, 1,8 eq) a la mezcla a 0 °C. La mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido amarillo gomoso (9,436 g, 89%). Masa exacta calculada para C₁₆H₂₀N₄O₅ 332,2, hallada 333,3 (MH⁺).

Paso 1.41b: Preparación de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina.



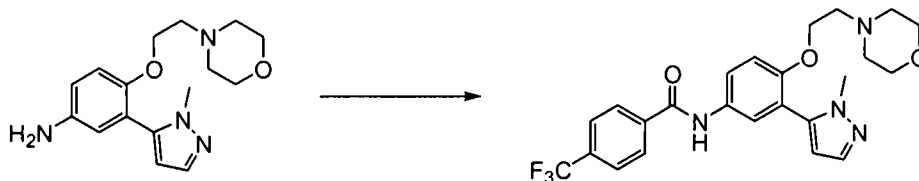
A una solución de 4-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenoxi]-etil}-morfolina (1,913 g, 2,88 mmol), en solución saturada de cloruro de amonio (6 mL), agua (6 mL) y THF (12 mL), se agrega cinc en polvo (1,123 g, 6 eq) a 0 °C. La mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtra a través de Celite. La solución se seca al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido amarillo gomoso (1,87 g, 99%). Masa exacta calculada para C₁₆H₂₂N₄O₂ 302,2, hallada 303,4 (MH⁺).

Paso 1.41c: Preparación de 2,4-difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida. (Compuesto 281).



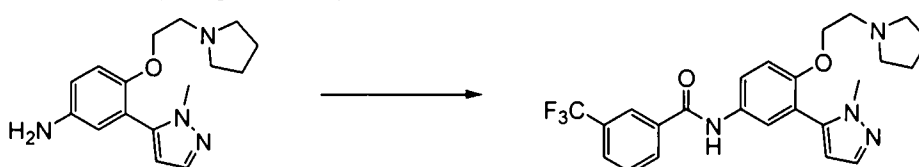
Una mezcla de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (200 mg, 0,66 mmol), cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo (140 mg, 1,2 eq), y trietilamina (0,2 mL, 2 eq) en 3 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (99 mg, 34%). ¹H NMR (Acetona-*d*₆, 400 MHz) δ 2,92-3,06 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,82-3,85 (m, 2H), 4,36 (t, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,09 Hz, 2H), 7,44 (dt, *J* = 10,1, 2,78 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,09, 2,78 Hz, 1H). Masa exacta calculada para C₂₃H₂₄F₂N₄O₃ 442,2, hallada 443,5 (MH⁺).

Ejemplo 1.42: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 282).



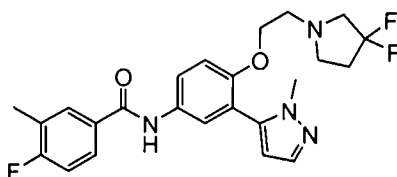
Una solución de HATU (98,0 mg, 0,260 mmol), trietilamina (55,7 μ L, 0,400 mmol) y ácido 4-trifluorometil-benzoico (49,0 mg, 0,260 mmol) en THF (1,0 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (60,0 mg, 0,200 mmol) y la mezcla se revuelve a 100 °C durante 10 minutos en un microonda. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (sal TFA, 27 mg, 28%). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2,96-3,10 (m, 2H), 3,16-3,19 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,84-3,87 (m, 2H), 4,39 (t, J = 5,05 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,78 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 8,89 (s, 1H), 10,5 (s, 1H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 474,2, hallada 475,4 (MH^+).

Ejemplo 1.43: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 435).



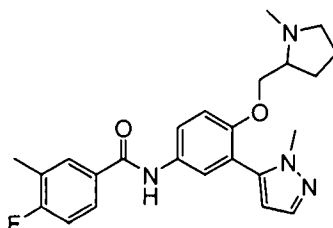
Una solución de HATU (113 mg, 0,30 mmol), trietilamina (55,7 μ L, 0,400 mmol) y ácido 3-trifluorometil-benzoico (57 mg, 0,30 mmol) en DMF (1,0 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (57,0 mg, 0,200 mmol), y la mezcla se revuelve a 100 °C durante 10 minutos en un microonda. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un aceite color burdeo (sal TFA, 42 mg, rendimiento del 46%). Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 458,2, hallada 459,4 (MH^+).

Ejemplo 1.44: Preparación de N-[4-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-metil-benzamida (Compuesto 546).



Una mezcla de 4-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (64 mg, 0,20 mmol), cloruro de 4-fluoro-3-metil-benzoilo (52 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (56,5 μ L, 0,40 mmol) en 1 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (sal TFA, 29 mg, rendimiento del 32%). Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 458,2, hallada 459,3 (MH^+).

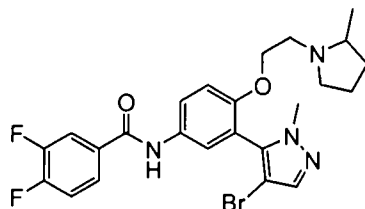
Ejemplo 1.45: Preparación de 4-fluoro-3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 547).



Una mezcla de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenilamina (64 mg, 0,23 mmol), cloruro de 4-fluoro-3-metil-benzoilo (60 mg, 0,35 mmol), y trietilamina (63,4 μ L, 0,46 mmol) en

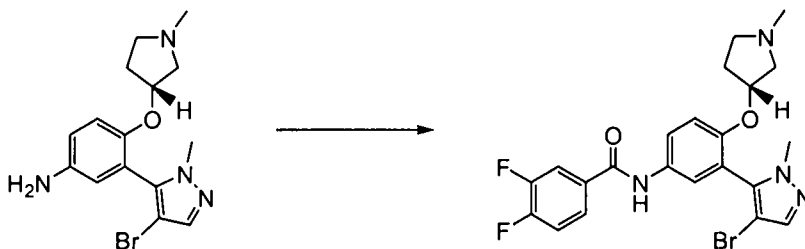
1 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (sal TFA, 92 mg, rendimiento del 95%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{27}FN_4O_2$ 422,2, hallada 423,2 (MH^+).

Ejemplo 1.46: Preparación de N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3,4-difluoro-benzamida (Compuesto 579).



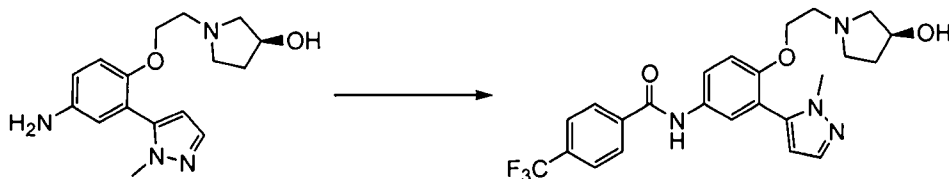
Una mezcla de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenilamina (95 mg, 0,25 mmol), cloruro de 3,4-difluoro-benzoilo (40 μ L, 0,301 mmol), y trietilamina (70,2 μ L, 0,501 mmol) en 1 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (sal TFA, 60 mg, rendimiento del 46%). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,22 (dd, J = 19,71, 6,57 Hz, 3H), 1,45-1,53 (m, 1H), 1,72-1,89 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,79-2,98 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,31-3,44 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,68 (d, J = 4,80 Hz, 3H), 4,21-4,46 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 9,85 Hz, 6,82 Hz, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,94 (dt, J = 9,09, 2,78, 2,53 Hz, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 9,22-9,48 (m, 1H de TFA), 10,4 (s, NH). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}^{79}BrF_2N_4O_2$, 518,1, hallada 519,3, 521,5 (MH^+).

Ejemplo 1.47: Preparación de N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3,4-difluoro-benzamida (Compuesto 585).



Una mezcla de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((R)-1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenilamina (88 mg, 0,25 mmol), cloruro de 3,4-difluoro-benzoilo (40 μ L, 0,30 mmol), y trietilamina (70 μ L, 0,5 mmol) en 1 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (sal TFA, 24 mg, rendimiento del 19%). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 2,17-2,31 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 2H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,89-3,97 (m, 1H), 5,17-5,24 (m, 1H), 7,17-7,30 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H), 7,78-7,89 (m, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{22}BrH_{21}F_2N_4O_2$ 490,1, hallada 491,5, 493,5 (MH^+).

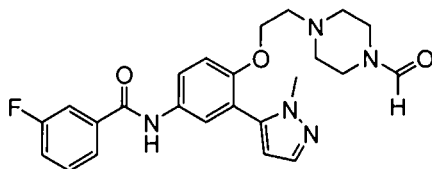
Ejemplo 1.48: Preparación de N-[4-[2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 586).



Una solución de HATU (183 mg, 0,482 mmol), trietilamina (100 μ L, 0,741 mmol) y ácido 4-trifluorometil-benzoico (92 mg, 0,482 mmol) en THF (1,0 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega (S)-1-[2-[4-amino-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil]-pirrolidin-3-ol (112 mg, 0,370 mmol), y la mezcla se revuelve a 100 $^{\circ}C$ durante 10 minutos en un microonda. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (sal TFA, 58 mg, rendimiento del 33%). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,67-1,74 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,31-3,37 (m, 1H), 3,47-3,61 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,31-4,36 (m, 4H), 6,31 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,50

(s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,34$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8,34$ Hz, 2H), 9,93-10,11 (m, 1H), 10,5 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_4O_3$ 474,2, hallada 475,3 (MH^+).

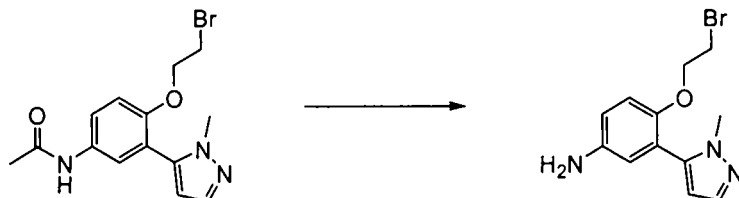
Ejemplo 1.49: Preparación de 3-fluoro-N-[4-[2-(4-formil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 752).



Una mezcla de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (83 mg, 0,198 mmol), y piperazina-1-carbaldehído (27 mg, 0,238 mmol), y K_2CO_3 (110 mg, 0,794 mmol) en 2 mL de DMF se revuelve a 120 °C durante 20 minutos en un microonda. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco que es la sal TFA. Masa exacta calculada para $C_{24}FH_{26}N_5O_3$ 451,2, hallada 452,2 (MH^+), ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 3,15-3,32 (m, 4H), 3,66-3,71 (m, 4H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,60 (t, $J = 4,80$ Hz, 2H), 6,30 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,59$, 2,78 Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 1,77$ Hz, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,83$ Hz, 1H), 7,94 (dd, $J = 9,09$, 2,53 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 9,68 (s, NH).

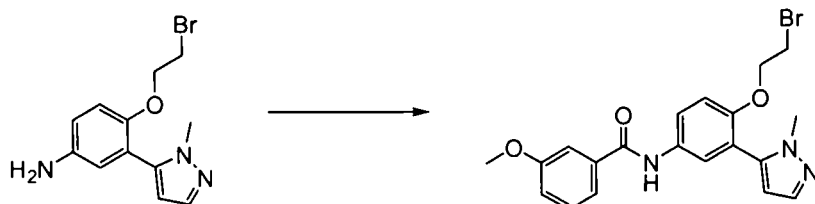
Ejemplo 1.50: Preparación de N-[4-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 755).

Paso 1.50a: Preparación de 4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina.



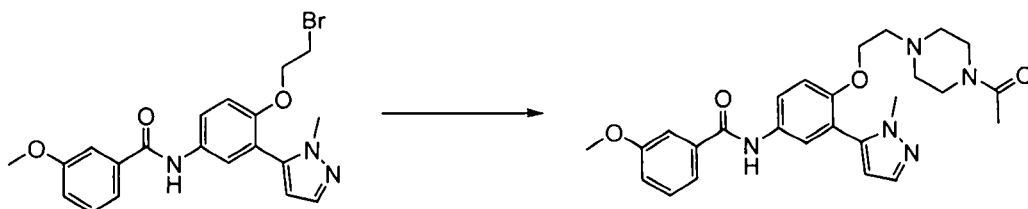
A una solución de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida (3 g, 8,9 mmol) en metanol (6 mL) se agrega ácido sulfúrico (2,2 mL, 42 mmol, 4,78 eq) a 0 °C, con agitación. La mezcla de reacción se somete a reflujo a 90 °C durante 1 hora 20 minutos. La reacción se detiene con agua, se neutraliza con solución saturada de hidróxido de sodio hasta pH 8, se extrae con acetato de etilo, y luego se concentra al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido (2,6 g, 99%). Masa exacta calculada para $C_{12}H_{14}BrN_3O$ 295,0, hallada 296,1 ($M+H^{79}Br$, 100), 298,2 ($M+H^{81}Br$, 98).

Paso 1.50b: Preparación de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida.



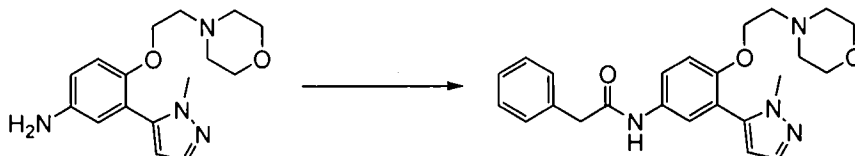
Una mezcla de 4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (1,012 g, 3,417 mmol), cloruro de 3-metoxi-benzoilo (700 mg, 1,2 eq), y trietilamina (1,0 mL, 2 eq) en 5 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (957 mg, 52%). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{20}BrN_3O_3$ 429,1, hallada 430,3 ($M+H^{79}Br$, 100), 432,5 ($M+H^{81}Br$, 98).

Paso 1.50c: Preparación de N-[4-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida.



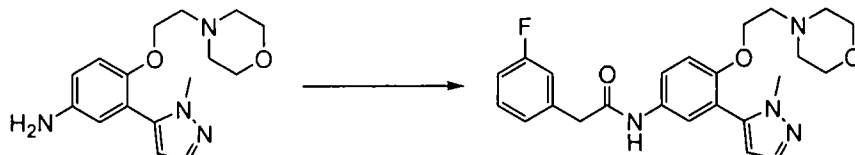
Una mezcla de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (90 mg, 0,21 mmol), y 1-piperazin-1-il-etanona (32 mg, 1,2 eq), y K_2CO_3 (116 mg, 4,0 eq) en 2 mL de DMF se revuelve a 120 °C durante 20 minutos en un microonda. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco que es la sal TFA (97 mg, 97%). ^1H NMR (Acetona- d_6 , 400 MHz) δ 2,07 (s, 3H), 3,30 (sb, 4H), 3,71 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,79 (sb, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,60 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 4,99 (sb, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,08 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,08 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1H), 9,56 (s, NH). Masa exacta calculada para $C_{26}H_{31}N_5O_4$ 477,2, hallada 478,3 (MH $^+$).

Ejemplo 1.51: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-fenil-acetamida (Compuesto 762).



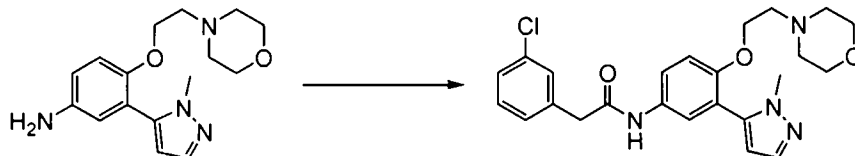
Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μ L, 0,300 mmol) y ácido fenilacético (20,4 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (49 mg, 92%). LCMS m/z (%) = 421,3 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 2,96 - 3,26 (m, 4 H) 3,51 - 3,55 (m, 2 H) 3,55 - 3,97 (m, 4 H) 3,67 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 4,36 - 4,41 (m, 2 H) 6,32 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 8,83 Hz, 1 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 4 H) 7,53 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 2,52 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J = 8,83, 2,52 Hz, 1 H).

Ejemplo 1.52: Preparación de 2-(3-fluoro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 766).



Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μ L, 0,300 mmol) y ácido 3-fluorofenilacético (23,1 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (39 mg, 71%). LCMS m/z (%) = 439,5 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 2,92 - 3,28 (m, 2 H), 3,50 - 3,57 (m, 2 H), 3,59 - 3,95 (m, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,37 - 4,43 (m, 2 H), 6,32 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 6,96 - 7,02 (m, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 7,13 - 7,18 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,84 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,99, 2,68 Hz, 1 H).

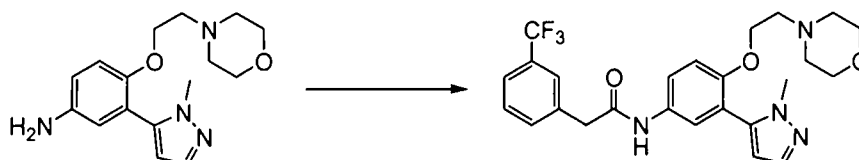
Ejemplo 1.53: Preparación de 2-(3-cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 767).



Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μ L, 0,300 mmol) y ácido 3-clorofenilacético (25,6 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava

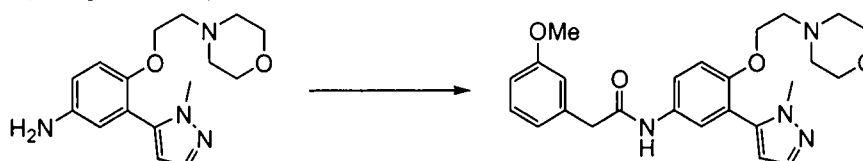
con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (33 mg, 58%). LCMS m/z (%) = 455,3 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 2,95 - 3,28 (m, 2 H), 3,50 - 3,56 (m, 2 H), 3,57 - 4,05 (m, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,37 - 4,42 (m, 2 H), 6,32 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 8,83 Hz, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 3 H), 7,37 - 7,39 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,84 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,99, 2,68 Hz, 2 H).

Ejemplo 1.54: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 768).



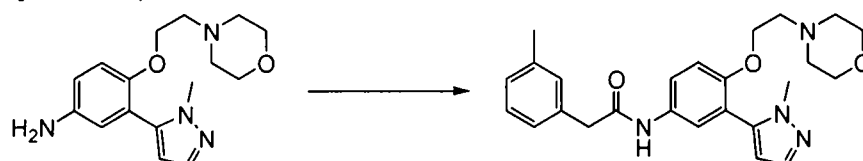
Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μL , 0,300 mmol) y ácido 3-trifluorometilfenilacético (30,6 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (36 mg, 60%). LCMS m/z (%) = 489,3 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 2,96 - 3,27 (m, 2 H), 3,51 - 3,56 (m, 2 H), 3,58 - 3,98 (m, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,37 - 4,43 (m, 2 H), 6,32 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 9,14 Hz, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 4 H), 7,61 (d, J = 7,57 Hz, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 2 H).

Ejemplo 1.55: Preparación de 2-(3-metoxi-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 769).



Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μL , 0,300 mmol) y ácido 3-metoxifenilacético (24,9 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (57 mg, 80%). LCMS m/z (%) = 451,2 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 2,91 - 3,27 (m, 4 H), 3,50 - 3,55 (m, 2 H), 3,57 - 3,99 (m, 4 H), 3,64 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,35 - 4,42 (m, 2 H), 6,31 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 6,79 - 6,85 (m, 1 H), 6,89 - 6,95 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 8,83 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,84 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,98, 2,68 Hz, 1 H).

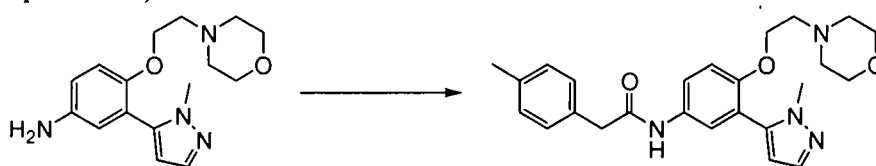
Ejemplo 1.56: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-m-tolil-acetamida (Compuesto 770).



Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μL , 0,300 mmol) y ácido m-tolilacético (22,5 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad.

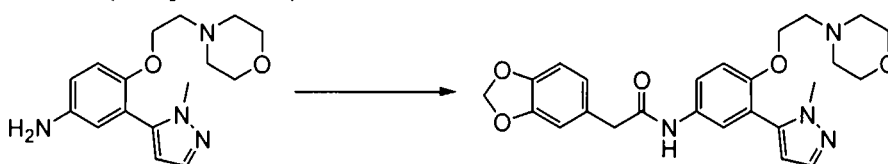
El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (49 mg, 89%). LCMS m/z (%) = 435,3 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 2,31 (s, 3 H), 2,89 - 3,27 (m, 2 H), 3,47 - 3,54 (m, 2 H), 3,58 - 4,00 (m, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,36 - 4,41 (m, 2 H), 6,31 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,04 - 7,08 (m, 1 H), 7,10 - 7,22 (m, 4 H), 7,52 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,52 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 8,83, 2,52 Hz, 1 H).

Ejemplo 1.57: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-p-tolil-acetamida (Compuesto 771).



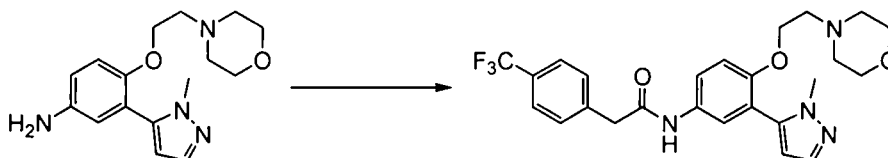
Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μL , 0,300 mmol) y ácido p-tolilacético (22,5 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (50 mg, 91%). LCMS m/z (%) = 435,3 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 2,31 (s, 3 H), 3,01 - 3,23 (m, 2 H), 3,49 - 4,00 (m, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,35 - 4,42 (m, 2 H), 6,31 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,12 - 7,18 (m, 3 H), 7,22 (d, J = 8,20 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 1,89 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,84 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,98, 2,68 Hz, 1 H).

Ejemplo 1.58: Preparación de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 772).



Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μL , 0,300 mmol) y ácido 3,4-metilendioxi-fenilacético (27,0 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluye con diclorometano y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (48 mg, 83%). LCMS m/z (%) = 465,4 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 2,94 - 3,24 (m, 2 H), 3,48 - 4,05 (m, 2 H), 3,51 - 3,56 (m, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,35 - 4,43 (m, 2 H), 5,92 (s, 2 H), 6,32 (d, J = 1,89 Hz, 1H), 6,74 - 6,83 (m, 2 H), 6,83 - 6,87 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 8,83 Hz, 1 H), 7,52 - 7,54 (m, 3 H), 7,69 (dd, J = 8,98, 2,68 Hz, 1 H).

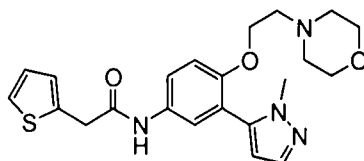
Ejemplo 1.59: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 794).



Se agrega anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (al 50% en EtOAc, 106 μL , 0,20 mmol) a una mezcla de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,10 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilacético (18 mg, 0,09 mmol), y trietilamina (123 μL , 0,9 mmol) en acetato de etilo (0,1 mL), y se revuelve a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se detiene con solución saturada de bicarbonato de sodio, y el producto se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en metanol (0,5 mL), se agrega una solución de

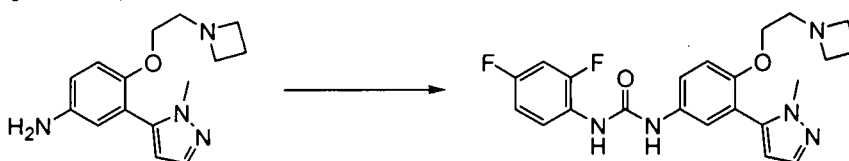
cloruro de acetilo (13 μ L, 0,2 mmol) en metanol, y la solución se evapora a sequedad. El residuo se vuelve a disolver en metanol y se evapora. El residuo se disuelve en agua y se liofiliza, obteniéndose una sal HCl en forma de un sólido blanco (17 mg, 36%). LCMS m/z (%) = 489,3 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 3,05 - 3,14 (m, 2 H), 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 3,56 - 3,61 (m, 2 H), 3,65 - 3,74 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 4,42 - 4,49 (m, 2 H), 6,47 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 9,14 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 8,20 Hz, 2 H), 7,64 (d, J = 2,84 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,88 Hz, 2 H), 7,70 - 7,74 (m, 2 H).

Ejemplo 1.60: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-tiofen-2-il-acetamida (Compuesto 795).



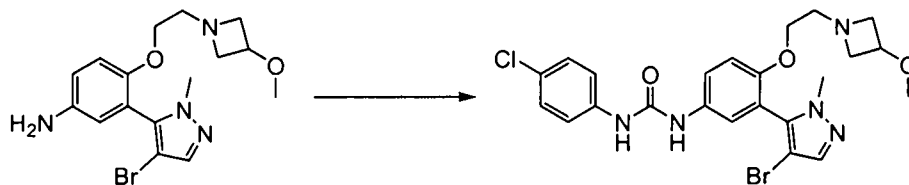
Se agrega anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (al 50% en EtOAc, 106 μ L, 0,20 mmol) a una mezcla de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,10 mmol), ácido 2-tienilacético (13 mg, 0,09 mmol), y trietilamina (123 μ L, 0,9 mmol) en acetato de etilo (0,1 mL), y se revuelve a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se detiene con solución saturada de bicarbonato de sodio, y el producto se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en metanol (0,5 mL), se agrega una solución de cloruro de acetilo (13 μ L, 0,2 mmol) en metanol, y la solución se evapora a sequedad. El residuo se vuelve a disolver en metanol y se evapora. El residuo se disuelve en agua y se liofiliza, obteniéndose una sal HCl en forma de un sólido amarillo (22 mg, 54%). LCMS m/z (%) = 427,2 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 3,06 - 3,15 (m, 2 H), 3,25 - 3,31 (m, 2 H), 3,56 - 3,61 (m, 2 H), 3,67 - 3,75 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 3,95 (dd, J = 12,61, 2,52 Hz, 2 H), 4,45 - 4,50 (m, 2 H), 6,52 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 3,47 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 3,47 Hz, 1 H), 7,01 - 7,04 (m, 1 H), 7,24 (d, J = 9,14 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 5,04, 1,26 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,52 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,99, 2,68 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 2,21 Hz, 1 H).

Ejemplo 1.61: Preparación de 1-[4-(2-azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluorofenil)-urea (Compuesto 86).



A una solución de 4-(2-(azetidin-1-il)etoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzenamina (40,1 mg, 0,147 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agrega isocianato de 2,4-difluorofenilo (18 μ L, 0,152 mmol) y se revuelve durante dos horas. La mezcla de reacción impura se purifica por cromatografía en columna de SiO_2 (eluyente: metanol/ CH_2Cl_2 = 1/6), obteniéndose el compuesto del título (50,4 mg, 80%). LCMS m/z (%) = 428 (MH^+ , 100), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,96 (bs, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,09-7,98 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,36 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 7,34-7,26 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,94 Hz, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,23 (d, J = 1,85 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 5,49 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,92 Hz, 4H), 2,60 (t, J = 5,47 Hz, 2H), 1,86 (quinteto, J = 6,99 Hz, 2H).

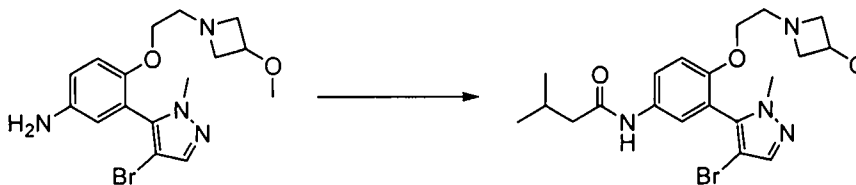
Ejemplo 1.62: Preparación de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 267).



A una solución de 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etoxi)benzenamina (39,2 mg, 0,103 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) se agrega isocianato de 4-clorofenilo (18,0 mg) y se revuelve durante dos horas. El material resultante se purifica por HPLC. El producto se seca al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50,7 mg, 92%). LCMS m/z (%) = 534 (M+H ^{79}Br , 74), 536 (M+H ^{81}Br , 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,79 (bs, 1H), 8,70 (bs, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 8,95, 2,71 Hz,

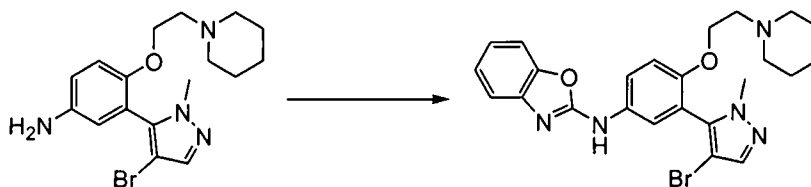
1H), 7,47 (d, $J = 8,94$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 2,70$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,91$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,83 (quint, $J = 5,80$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,74-2,56 (m, 4H).

Ejemplo 1.63: Preparación de N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidín-1-il)-etoxi]-fenil}-3-metil-butiramida (Compuesto 326).



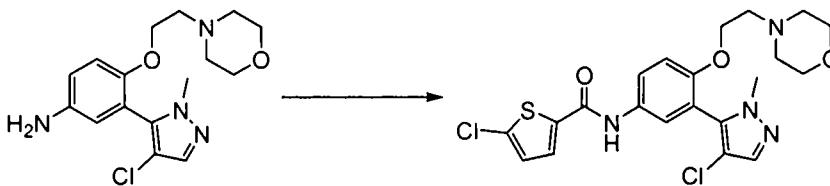
A una solución de 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-(3-metoxiazetidín-1-il)etoxi)bencenammina (40,3 mg, 0,107 mmol) y piridina (35 μ L) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agrega cloruro de isovalerilo (15 μ L, 0,122) y se revuelve durante dos horas. El material resultante se purifica por HPLC. El producto se seca al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (36,0 mg, 73%). LCMS m/z (%) = 465 ($M+H$ ^{79}Br , 75), 467 ($M+H$ ^{81}Br , 90). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,00 (bs, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,99$, 2,65 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 2,63$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 9,06$ Hz, 1H), 4,03-3,86 (m, 2H), 3,82 (quint, $J = 5,76$ Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,73-2,55 (m, 4H), 2,16 (d, $J = 6,96$ Hz, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 0,92 (d, $J = 6,55$ Hz, 6H).

Ejemplo 1.64: Preparación de benzooxazol-2-il-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (Compuesto 199).



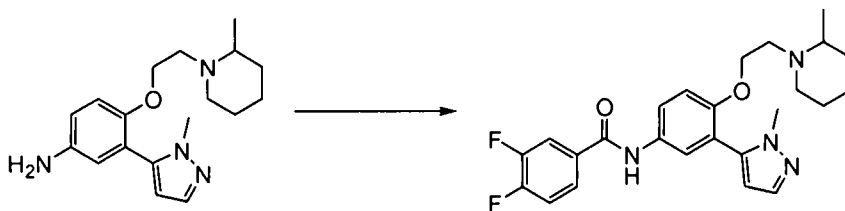
A una mezcla de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,034 g, 0,09 mmol) y 2-clorobenzoxazol (0,016 g, 0,11 mmol) en isopropanol (1 mL), se agrega DIEA (0,031 mL, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 $^\circ\text{C}$ durante 4 días, se concentra y luego se purifica por HPLC prep. Se recogen las fracciones correspondientes y se liofilizan, obteniéndose el Compuesto 199 (sal TFA) en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 18,4%. LCMS m/z (%) = 496 ($M+H$ ^{79}Br , 90), 498 ($M+H$ ^{81}Br , 100). ^1H NMR (400 MHz, Acetona- d_6) δ : 11,80 (bs, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,8$, 9,0 Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,27 (dt, $J = 1,0$, 7,6 Hz, 1H), 7,18 (dt, $J = 1,2$, 7,8 Hz, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,60-4,5 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,81-3,42 (m, 4H y agua), 2,95-2,82 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 4H), 1,55-1,30 (m, 2H).

Ejemplo 1.65: Preparación de la [3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 333).



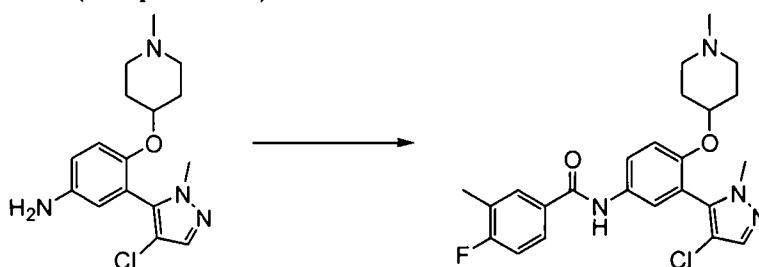
A una mezcla de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (0,100 g, 0,3 mmol), ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (0,049 g, 0,3 mmol), y HATU (0,114 g, 0,3 mmol) en DMF (4 mL), se agrega DIEA (0,157 mL, 0,9 mmol), y luego la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. El producto impuro se purifica por HPLC prep. Se recogen las fracciones correspondientes y se liofilizan, obteniéndose una sal TFA del Compuesto 333 en forma de un sólido café con un rendimiento del 15,1%. LCMS m/z (%) = 481,2 ($M+H$, 100). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,41 (s, 1H), 9,95 (bs, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 4,48-4,27 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,81-2,87 (m, 10H y agua).

Ejemplo 1.66: Preparación de 3,4-difluoro-N-[4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 459).



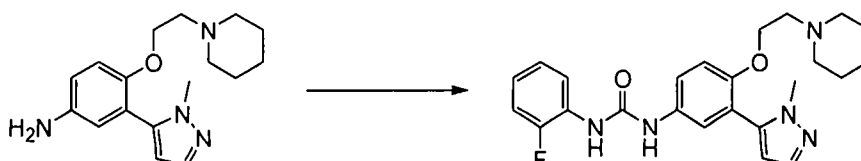
Se revuelve una mezcla de 4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (0,031 g, 0,1 mmol), cloruro de 3,4-difluorobenzoilo (0,015 mL, 0,12 mmol) y trietilamina (0,018 mL, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche y se concentra, obteniéndose un producto impuro que se purifica por HPLC prep. Se recogen las fracciones correspondientes y se liofilizan, obteniéndose una sal TFA del Compuesto **459** en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 88,2%. LCMS m/z (%) = 455,5 (M+H, 100).

Ejemplo 1.67: Preparación de N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-3-metil-benzamida (Compuesto 745).



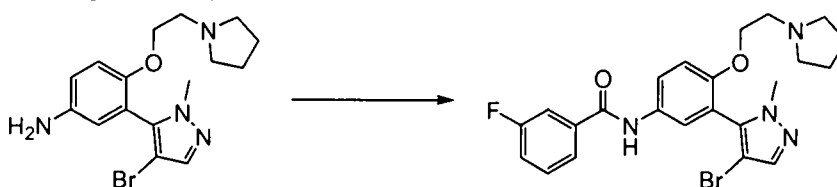
Se revuelve una mezcla de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (0,040 g, 0,12 mmol), cloruro de 4-fluoro-3-metilbenzoilo (0,026 g, 0,12 mmol) y trietilamina (0,016 mL, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche y se concentra, obteniéndose un producto impuro que se purifica por HPLC prep. Se recogen las fracciones correspondientes y se liofilizan, obteniéndose una sal TFA del Compuesto **745** en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 57,0%. LCMS m/z (%) = 457,4 (M+H, 100).

Ejemplo 1.68: Preparación de 1-(2-fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea (Compuesto 65).



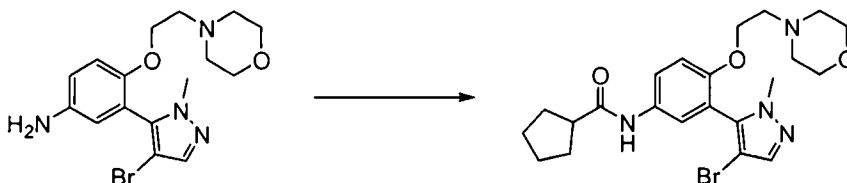
Una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina (21,0 mg, 0,07 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trata con isocianato de 2-fluorofenilo (0,074 mmol), luego la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche y se concentra, obteniéndose un residuo oleoso que se purifica por cromatografía flash (SiO₂, elución en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose el Compuesto **65** en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 45,1%. LCMS m/z (%) = 438,4 (M+H, 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,52 (bs, 1H), 8,32-8,28 (m, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,57 (dd, J = 2,7, 8,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,11-4,08 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,42-2,31 (m, 4H), 1,52-1,43 (m, 4H), 1,40-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 1.69: Preparación de N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 455).



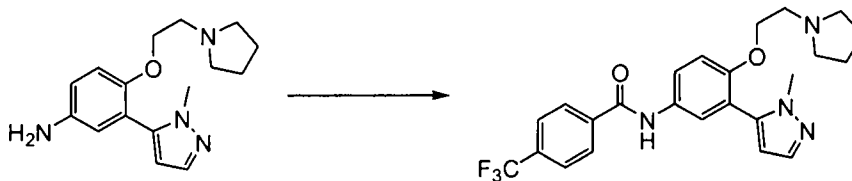
Se revuelve una mezcla de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,036 g, 0,1 mmol), cloruro de 3-fluoro-benzoilo (14,6 μ L, 0,12 mmol) y trietilamina (18,1 μ L, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) a temperatura ambiente durante la noche y se concentra, obteniéndose un producto impuro que se purifica por HPLC prep. Se recogen las fracciones correspondientes y se liofilizan, obteniéndose una sal TFA del Compuesto **455** en forma de un sólido beige con un rendimiento del 85,4% . LCMS m/z (%) = 487 (M+H ^{79}Br , 97), 489 (M+H ^{81}Br , 100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,42 (s, 1H), 9,71 (bs, 1H), 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,46 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,45-4,21 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,51-3,42 (m, 2H y agua), 3,43-3,20 (m, 2H), 2,93-2,60 (m, 2H), 1,97-1,68 (m, 4H).

Ejemplo 1.70: Preparación de la [3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (Compuesto 310).



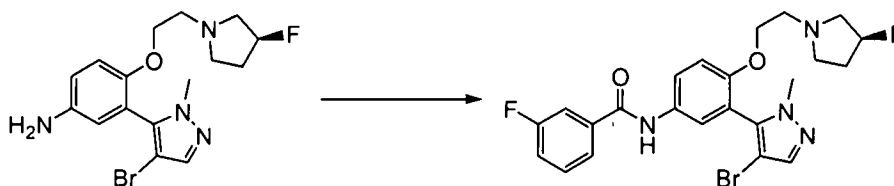
Una mezcla de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (76 mg, 0,2 mmol), ácido ciclopentil-carboxílico (27 mg, 0,24 mmol), HATU (99 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (0,3 mL) en DMF (2 mL) se calienta en un microonda a 100 °C durante 30 min. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título (20 mg, 21%) en forma de un sólido café que es la sal TFA. ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 1,66-1,95 (m, 8H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,85-3,02 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,74-3,80 (m, 2H), 3,82-3,90 (m, 2H), 4,34-4,48 (m, 2H), 7,13 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 2,78, 9,35 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{BrN}_4\text{O}_3$ 476,1, hallada 477,3 (M+H ^{79}Br , 100), 479,3 (M+H ^{81}Br , 98).

Ejemplo 1.71: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 343).



Una mezcla de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (57 mg, 0,2 mmol), ácido 4-trifluorometil-benzoico (42 mg, 0,22 mmol), HATU (91 mg, 0,24 mmol) y trietilamina (0,3 mL) en DMF (2 mL) se calienta en un microonda a 100 °C durante 15 min. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título (65 mg, 71%) en forma de un sólido café que es la sal TFA. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,73-1,76 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 2H), 3,29-3,32 (m, 2H), 3,53-3,57 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,32 (t, J = 4,80 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,78 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 3H), 8,15 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 9,81 (s, 1H), 10,5 (s, 1H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 458,2, hallada 459,4 (MH^+).

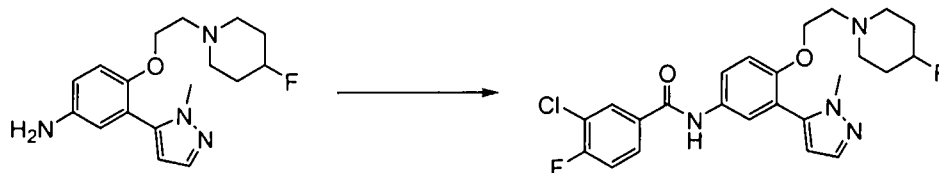
Ejemplo 1.72: Preparación de N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-fluoro-benzamida (Compuesto 475).



Una mezcla de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenilamina (76 mg, 0,2 mmol), cloruro de 3-fluorobenzoilo (32 mg, 0,22 mmol), y trietilamina (0,3 mL) en THF (2 mL) se

revuelve a temperatura ambiente durante 20 min. El disolvente se concentra al vacío y el producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título (40 mg, 40%) en forma de un sólido amarillo que es la sal TFA. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,98-2,10 (m, 2H), 2,90-3,45 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,28-4,30 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 5,28-5,42 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,73-7,82 (m, 3H), 7,94 (dd, 1H), 10,4 (s, 2H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 504,1, hallada 505,5/507,5 (MH^+).

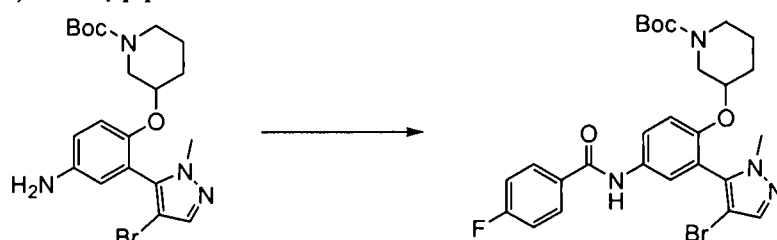
Ejemplo 1.73: Preparación de 3-cloro-4-fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 538).



Una mezcla de 4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (80 mg, 0,25 mmol), cloruro de 4-fluoro-3-clorobenzóilo (48 mg, 0,25 mmol), y trietilamina (0,3 mL) en THF (3 mL) se revuelve a temperatura ambiente durante 10 min. El disolvente se concentra al vacío y el producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título (58 mg, 50%) en forma de un sólido blanco que es la sal TFA. ^1H NMR (acetona- d_6 , 400 MHz) δ 2,02-2,24 (m, 4H), 3,08-3,18 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,63 (t, J = 4,55 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,59 (t, J = 4,55 Hz, 2H), 4,91-5,03 (m, 1H), 6,30 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,81 (t, J = 2,27 Hz, 1H), 7,91-7,97 (m, 1H), 8,02-8,08 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 2,53, 7,33 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H). Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 503,1, hallada 504,1/506,1 (MH^+).

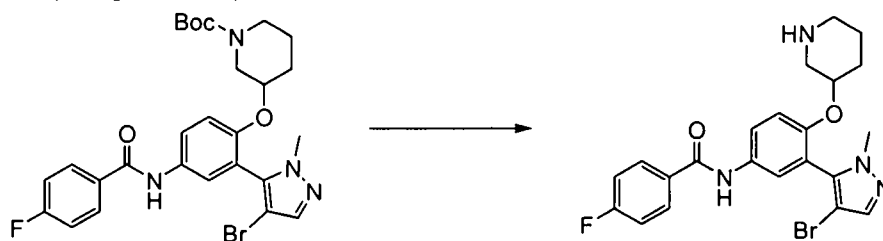
Ejemplo 1.74: Preparación de N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida (Compuesto 396).

Paso 1.74a: Preparación del éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluoro-benzóilamino)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico.



Una mezcla del éster ter-butilico del ácido 3-[4-amino-2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico (90 mg, 0,2 mmol), ácido 4-fluorobenzoico (34 mg, 0,24 mmol), HATU (99 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (0,3 mL) en DMF (2 mL) se calienta en un microonda a 100 °C durante 15 min. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluoro-benzóilamino)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico (36 mg, 32%) en forma de un sólido blanco. MS hallado, 573,5 y 575,5.

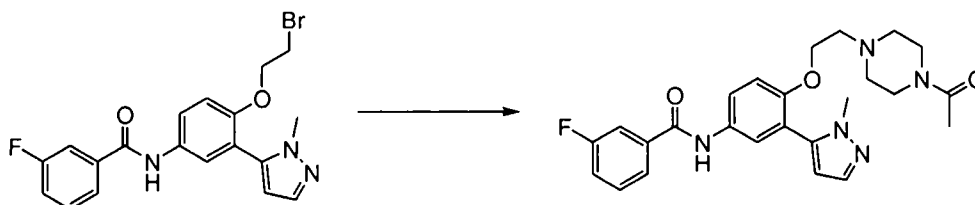
Paso 1.74b: Preparación de N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida (Compuesto 396).



Al éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluoro-benzóilamino)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico (36 mg) se agrega HCl en dioxano (4 M, 1 mL); la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante unas pocas horas. El disolvente se concentra al vacío, obteniéndose el compuesto del título (36 mg) que es la sal HCl. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,42-2,08 (m, 4H), 2,72-3,38 (m, 4H), 3,73 (d, 3H), 4,45 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 3H), 7,65 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 3,03 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 8,03-8,07

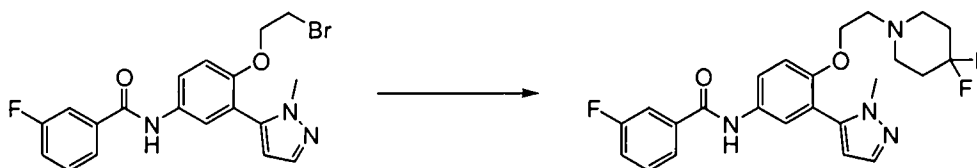
(m, 2H), 8,85-9,02 (m, 1H), 9,15-9,30 (m, 1H), 10,4 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{22}BrFN_4O_2$ 472,1, hallada 473,3/475,3 (MH^+).

Ejemplo 1.75: Preparación de N-[4-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 660).



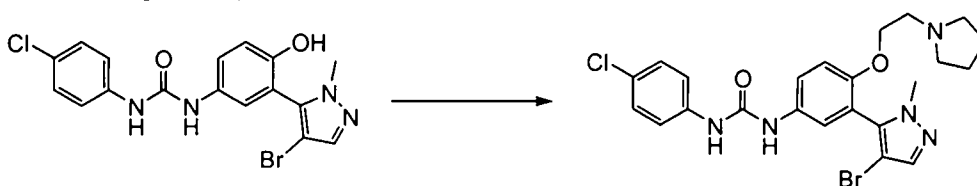
Se calienta una mezcla de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (105 mg, 0,251 mmol), 1-acetilpiperazina (34 mg, 0,264 mmol) y carbonato de potasio (42 mg, 0,301 mmol) en DMF (3 mL) en un microonda a 120 °C durante 20 min. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título (75 mg, 64%) en forma de un sólido blanco que es la sal TFA. ^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ 2,09 (s, 3H), 3,32-3,38 (m, 6H), 3,48 (t, J = 5,05 Hz, 4H), 3,79 (s, 3H), 4,43 (t, J = 4,55 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 2,78, 8,59 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,80-7,82 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 2,78, 9,09 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{25}H_{28}FN_5O_3$ 465,2, hallada 466,4 (MH^+).

Ejemplo 1.76: Preparación de N-[4-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 778).



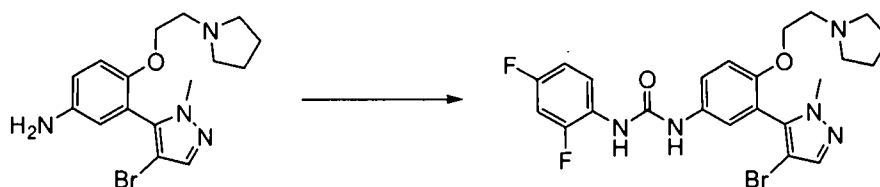
Se calienta una mezcla de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (104 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (43 mg, 0,275 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0,75 mmol) en DMF (2 mL) en un microonda a 120 °C durante 20 min. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título (20 mg, 18%) en forma de un sólido blanco que es la sal TFA. ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ 2,10-2,23 (m, 4H), 3,10-3,40 (m, 4H), 3,57 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,37 (t, 2H), 6,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H), 7,89 (dd, 1H), 10,3 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_4O_2$ 458,2, hallada 459,4 (MH^+).

Ejemplo 1.77: Preparación de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 1).



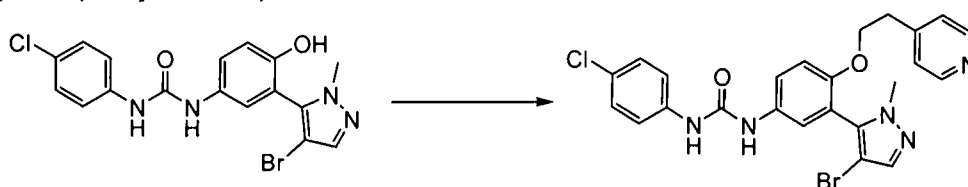
A una solución de 1-[3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-hidroxifenil]-3-(4-clorofenil)urea (44,3 mg, 0,105 mmol) en THF (5 mL), se agregan trifetil-fosfina (66,2 mg, 0,252 mmol) y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (28,0 mg, 0,243 mmol), y después se agrega azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (50 μ L, 0,258 mmol), gota a gota. Después de 1 hora, el análisis LC/MS muestra que la conversión es solamente parcial, de manera que se agrega una cantidad adicional de trifetil-fosfina (36,9 mg, 0,141 mmol) y 1-(2-hidroxietil)pirrolidina (17 μ L, 0,145 mmol) seguida de una cantidad adicional de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (27 μ L, 0,139 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante 1 hora más y luego se concentra. El material resultante se purifica por HPLC. El producto se seca al vacío, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido café claro (31,3 mg, 57%). LCMS m/z (%) = 520 ($M+H^{81}Br$, 100), 518 ($M+H^{79}Br$, 73), ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,81 (bs, 1H), 8,71 (bs, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,98, 2,72 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,95 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,90 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 4H).

Ejemplo 1.78: Preparación de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 5).



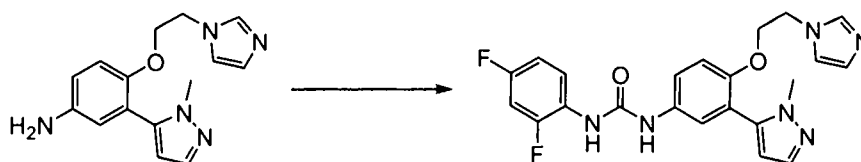
A una solución de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,96 g, 2,47 mmol) en 10 mL de DMA se agrega isocianato de 2,4-difluoro-fenilo (0,42 g, 2,71 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye con DMSO y se purifica por RP-HPLC. Las fracciones que contienen el producto se combinan y la combinación se evapora hasta lograr un volumen pequeño. La solución acuosa se neutraliza con NaOH 1 N hasta un pH de 9,0 y el producto se extrae con acetato de etilo (2x, 50 mL). La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad, obteniéndose 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en forma de un sólido incoloro, con un rendimiento del 59%. LCMS m/z (%) = 520 (M+H ^{79}Br , 100), 522 (M+H ^{81}Br , 98). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9,03 (bs, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,01-8,1 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,96 y 2,73 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,72 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,15 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,51-2,73 (m, 2H), 2,34-2,38 (bs, 4H), 1,59-1,63 (bs, 4H).

Ejemplo 1.79: Preparación de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 145).



A una solución de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-hidroxi-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (0,1 g, 0,24 mmol), 4-(2-hidroxietil)-piridina (0,0443 g, 0,36 mmol), y trifenilfosfina (0,0944 g, 0,36 mmol) en 10 mL de THF seco se agrega azo-dicarboxilato de diisopropilo (0,0728 g, 0,36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se revuelve durante 2 horas. En seguida, se agregan cantidades adicionales de trifenilfosfina (0,0944 g, 0,36 mmol), 4-(2-hidroxietil)-piridina (0,0443 g, 0,36 mmol), y azodicarboxilato de diisopropilo y la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente de la mezcla de reacción se evapora y el residuo impuro se disuelve en 5,0 mL de DMSO y se purifica por RP-HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se concentran hasta lograr $\frac{1}{4}$ del volumen original. La solución acuosa se neutraliza con NaOH 1 N y se extrae con acetato de etilo (2x, 59 mL). La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad, obteniéndose 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea en forma de un sólido café con un rendimiento del 44%. LCMS m/z (%) = 526 (M+H ^{79}Br , 100), 528 (M+H ^{81}Br , 67). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,33 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1H), 8,39 (dd, J = 4,44 y 1,48 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,94 y 2,71 Hz, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (d, J = 2,67, 1H), 7,31 (d, J = 2,67, 1H), 7,28 (dd, J = 6,88 y 4,87 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 4,01-4,2 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,96-2,91 (m, 2H).

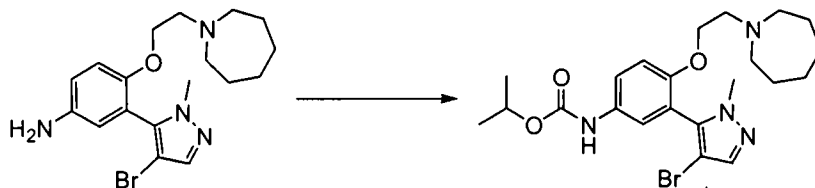
Ejemplo 1.80: Preparación de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (Compuesto 219).



A una solución de 4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (0,08 g, 0,256 mmol) en 2,0 mL de diclorometano se agrega isocianato de 2,4-difluorofenilo (0,042 g, 0,280 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se evapora de la mezcla de reacción, el residuo

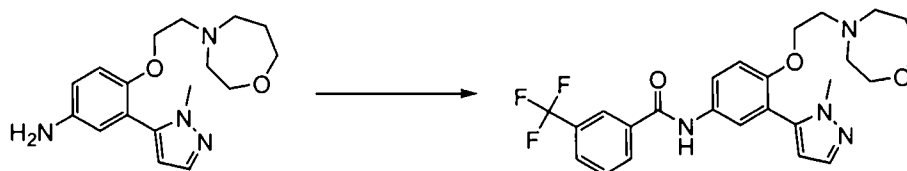
impuro se disuelve en 5,0 mL de DMSO y se purifica por RP-HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose la 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 75%. LCMS m/z (%) = 439 (M+H). ^1H NMR (400MHz, Acetona- d_6) δ : 8,46 (bs, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 8,9 y 2,72 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,31 (d, J = 1,81 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 1,42 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,94 Hz, 1H), 6,7 -6,8 (m, 2H), 6,01 (d, J = 1,78 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 4,74 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 5,07 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H).

Ejemplo 1.81: Preparación del éster isopropílico del ácido [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico (Compuesto 352).



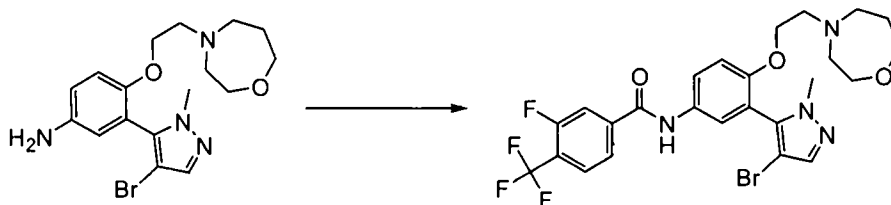
A una solución de 4-(2-azepan-1-il-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (0,06 g, 0,1539 mmol) en 2,0 mL de DMA se agrega cloroformato de isopropilo (0,021 g, 0,1687 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye hasta 5,0 mL con DMSO y se purifica por RP-HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se evaporan hasta lograr $\frac{1}{4}$ del volumen original; la fase acuosa se neutraliza con NaOH 1 N hasta pH 9,0. En seguida, el producto se extrae con acetato de etilo (2x, 30 mL). La combinación de capas orgánicas se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta sequedad, obteniéndose el éster isopropílico del ácido [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico en forma de un sólido incoloro, con un rendimiento del 69%. LCMS m/z (%) = 478 (M+H ^{79}Br , 100), 480 (M+H ^{81}Br , 98). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8,79 (bs, 1H), 8,69 (bs, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,62 Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 1H), 7,14 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 4,02-4,12 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,53-2,59 (m, 2H), 1,4-1,58 (bs, 8H), 1,26 (d, J = 6,82 Hz, 6H).

Ejemplo 1.82: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 568).



A una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenilamina (0,07 g, 0,2215 mmol) en 2,0 mL de DMA se agrega DIEA (0,057 g, 0,443 mmol), seguido de cloruro de *m*-trifluorometil-benzoilo (0,056 g, 0,266 mmol), y la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye hasta 5,0 mL con DMSO y se purifica por RP-HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida en forma de un semisólido blanquecino, con un rendimiento del 87%. LCMS m/z (%) = 489 (M+H, 100). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10,5 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,93 y 2,55 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 7,82 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,26 (d, J = 9,14 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 1,79 Hz, 1H), 4,29-4,43 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,55-3,64 (m, 5H), 3,01-3,18 (m, 5H), 1,8-2,1 (m, 2H).

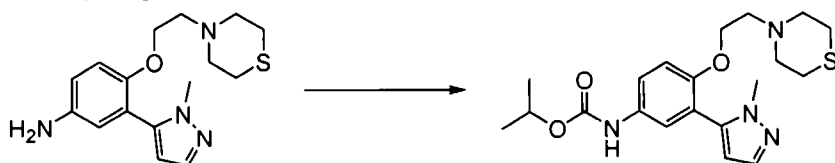
Ejemplo 1.83: Preparación de N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 606).



A una solución de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenilamina (0,06 g, 0,152 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,0529 mL, 0,304 mmol) en 3,0 mL de DMA se agrega

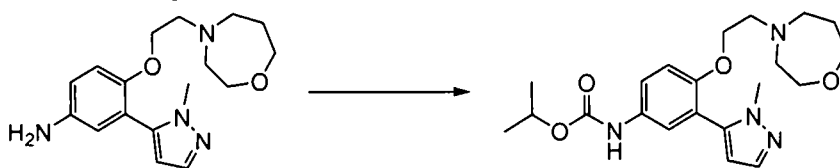
lentamente cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo (0,0278 mL, 0,182 mmol) y la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye hasta 5,0 mL con DMSO y se purifica por RP-HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida en forma de un semisólido blanquecino, con un rendimiento del 53%. LCMS m/z (%) = 585 (M+H ^{79}Br , 100), 587 (M+H ^{81}Br , 98). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 10,3 (bs, 1H), 8,06 (d, J = 11,27 Hz, 1H), 7,95-8,01 (m, 3H), 7,72 (d, J = 2,60 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,36 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9,48 Hz, 1H), 4,35-4,44 (m, 2H), 3,5-3,9 (m, 10H), 2,51-2,69 (m, 5H).

Ejemplo 1.84: Preparación del éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico (Compuesto 214).



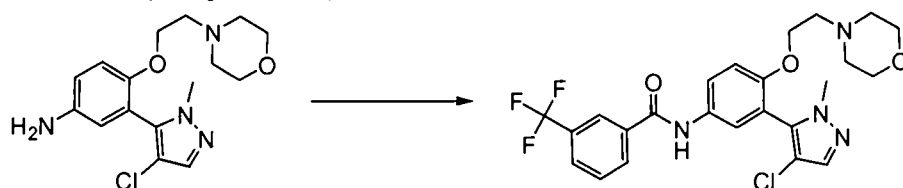
A una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (0,14 g, 0,443 mmol) en una mezcla de 2,0 mL/1,0 mL DCM/Piridina se agrega cloroformiato de isopropilo (0,06 g, 0,487 mmol), y la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla en DCM/Piridina se evapora, obteniéndose un residuo café. El residuo se disuelve en 5,0 mL de DMSO y se purifica por RP-HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose el éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico en forma de un sólido, con un rendimiento del 84%. LCMS m/z (%) = 405 (M+H, 100). ^1H NMR (400MHz, Acetona- d_6) δ : 8,58 (bs, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4 y 2,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,81 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 1,86 Hz, 1H), 4,92-4,98, (m, 1H), 4,53 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59 (dd, J = 9,63 y 4,86 Hz, 2H), 3,28-3,42 (m, 4H), 2,93-2,99 (m, 4H), 1,25 (d, J = 6,12 Hz, 6H).

Ejemplo 1.85: Preparación del éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico (Compuesto 215).



A una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenilamina (0,08 g, 0,253 mmol) en 2,0 mL de DMA se agrega cloroformiato de isopropilo (0,034 g, 0,278 mmol), y la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye hasta 5,0 mL con DMSO y se purifica por RP-HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose el éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico en forma de un semisólido blanquecino, con un rendimiento del 80%. LCMS m/z (%) = 403 (M+H, 100). ^1H NMR (400MHz, Acetona- d_6) δ : 8,35 (bs, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4 y 2,6 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,95 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 1,82 Hz, 1H), 4,69-4,76, (m, 1H), 4,31 (t, J = 4,36 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,41 (t, J = 4,93 Hz, 2H), 3,10-3,30 (m, 4H), 2,71-2,80 (m, 4H), 1,05 (d, J = 6,12 Hz, 6H).

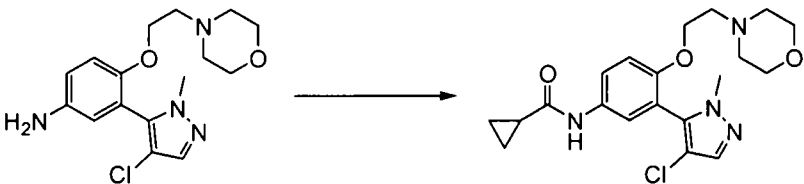
Ejemplo 1.86: Preparación de N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 527).



A una solución transparente de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (60,1 g, 178 mmol) en una mezcla de *n*-propanol/acetato de etilo (600/200 mL) a 30-35 °C se agrega lentamente cloruro de 3-trifluorometil-benzoilo, con agitación. La mezcla de reacción inicialmente se enturbia; después de

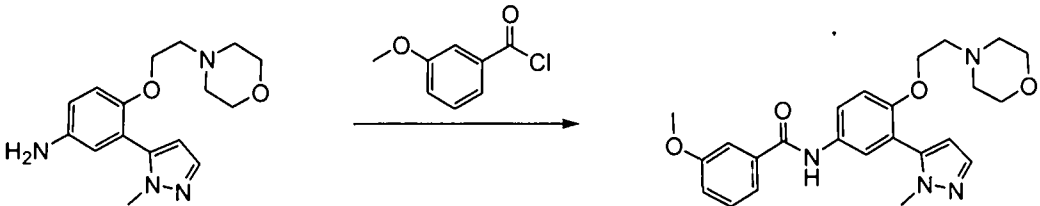
revolver a temperatura ambiente durante 3 a 5 horas, los sólidos se separan. Los sólidos se separan por filtración, se lavan con *n*-propanol, y se secan al vacío a 40°C durante la noche, obteniéndose N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 72% (sal HCl). LCMS *m/z* (%) = 509 (M+H ³⁵Cl, 100), 511 (M+H ³⁷Cl, 33) ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,7 (bs, 1H), 8,39-8,44 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 2,61 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75-7,83 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 9,01, 1H), 4,45-4,65 (m, 2H), 3,79-3,89 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,36-3,53 (m, 4H con agua), 3,05-3,25 (m, 2H), 2,99-3,05 (m, 2H).

Ejemplo 1.87: Preparación de N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)ciclopropanocarboxamida (Compuesto 271).



A una solución de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (0,20 g, 0,60 mmol) en CH₂Cl₂ (14,0 mL) se agrega cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,075 mL, 0,72 mmol) y piridina (0,061 mL, 0,78 mmol). La reacción se revuelve durante 20 min., y se concentra y se purifica por RP-HPLC. Por liofilización se obtiene la sal TFA del compuesto del título en forma de un aceite café (0,027 g, 56%). LCMS *m/z* (%) = 405 (M+H³⁵Cl, 100), 407 (M+H³⁷Cl, 38). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,28 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 2,6, 9,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,92-2,92 (m, 10H), 1,78-1,70 (m, 1H), 0,78 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H).

Ejemplo 1.88: Preparación de 3-metoxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 733).



Una mezcla de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (120 mg, 0,40 mmol), cloruro de 3-metoxi-benzoilo (81 mg, 0,48 mmol), y trietilamina (0,1 mL, 0,79 mmol) en 5 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (sal TFA, 88 mg, 51%). ¹H NMR (Acetona-*d*₆, 400 MHz) 2,99-3,21 (m, 2H), 3,22-3,45 (m, 2H), 3,66 (t, *J* = 4,80 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79-3,89 (m, 4H), 4,58 (t, *J* = 4,80 Hz, 2H), 6,29 (d, *J* = 2,02 Hz 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,34, 2,53 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 1,77 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 9,54 (s, NH). Masa exacta calculada para C₂₄H₂₈N₄O₄ 436,2, hallada 437,5 (MH⁺).

Ejemplo 1.89: Datos analíticos de compuestos adicionales de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención se prepararon de manera semejante a lo descrito en este documento. Los métodos de síntesis general y los datos analíticos de estos compuestos se muestran en las tablas a continuación, y la masa calculada es MH⁺.

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
2	B	532,1	534
3	B	534,1	534 y 536
4	F	440,2	440
6	B	534,1	534 y 536
7	B	451,1	451
8	F	456,2	456
9	B	547,1	549

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
109	K	555,2	555,3
110	K	555,2	555,3
111	J	512,2	512,4
112	F	490,2	490
113	D	389,2	389
114	K	498,2	498,5
115	F	456,2	456

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
10	B	518,1	518 y 520
11	B	536,1	536 y 538
12	B	465,1	465 y 467
14	B	490,2	490 y 492
15	B	505,2	505 y 507
16	B	492,2	492 y 494
18	B	490,1	490
19	B	488,2	487 y 489
20	B	329,2	329
21	F	502,1	502 y 504
22	F	518,1	520
23	D	465,1	465 y 467
24	Y	564,1	564 y 566
26	Z	534,1	534 y 536
27	F	442,2	442
29	F	436,2	436,2
30	D	367,2	367,3
31	F	514,2	445
32	A,B	343,2	343
34	D	401,2	401
36	B	429,2	429
37	D	445,2	445
38	B,Q,F	496,2	496,5
39	F	512,2	512,6
40	F	528,2	528,4
41	F	510,2	510,5
42	F	526,2	526,3
43	E	453,2	453
45	F	468,2	468 y 470
46	F	438,2	438
47	F	438,2	438
48	F	540,2	540 y 542
49	F	524,3	524
50	F	542,2	542
51	F	436,2	436,5
52	M	440,2	440 y 442
53	M	424,2	424
54	M	442,2	442
55	M	414,2	414,5
56	M	396,2	396,2
57	M	412,1	412,5
58	M	428,2	428,3

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
116	F	440,2	440,6
117	E	455,2	455
118	R	569,2	569,6
119	K	555,2	555,1
120	J	470,2	470,5
121	E	478,2	478,4
122	R	457,3	457,5
123	R	443,3	443,5
124	R	457,3	457,5
126	G,H,F	528,2	528
127	Y	586,2	486
128	B,C,F	469,2	569
129	F	471,2	471
130	F	453,2	453
131	F	483,2	483
132	H,F	474,2	474
133	H,F	472,1	472 y 474
134	R	546,2	546,5
135	E	584,2	584,5
136	E	568,3	567,8
137	A,B	476,2	476
138	J	540,2	540,4
139	M	486,2	486
140	G,H,F	486,2	486
141	F	484,2	484
142	K	512,2	511,6
143	F	442,2	442 y 444
144	R	465,1	467
146	M	532,1	532 y 534
147	D	437,2	437 y 438
148	E	584,2	583,6
149	F	444,2	444
150	R	421,2	421,3
152	F	472,2	472
153	F	470,2	471
154	D	403,2	403
155	D	417,2	417
156	J	456,2	454,4
157	J	540,2	540,4
158	J	555,2	555,4
159	J	484,2	484,6
160	E	439,2	439

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
59	M	410,2	410,3
60	M	426,2	426,3
61	F	558,2	558,3
62	F	556,2	556,3
63	M	458,2	458,3
64	M	456,1	456,5
66	F	454,2	454 y 456
67	F	454,2	454 y 456
68	F	420,2	420
69	F	498,1	498 y 500
70	F	456,2	456
71	F	450,2	450
72	F	488,2	488
73	F	556,2	556
74	F	452,2	452
75	F	450,2	450
76	F	462,2	462
77	F	558,2	558,4
78	F	556,2	556,2
79	M	458,2	458,3
80	F	434,2	434
81	F	488,2	488
82	M	456,1	456,3
83	F	410,2	410
84	F	426,2	426
85	A,B,C,F	440,2	442
88	R	483,2	483 y 485
89	E	539,2	540 y 542
90	D	487,3	487
91	D	473,3	473
92	M	373,2	373
93	M	439,2	439
94	M	387,2	387
96	R	371,2	371,4
97	F	454,2	454
98	J	526,2	526,0
99	J	569,3	568,6
100	J	470,2	569,7
101	F	458,2	458
102	F	440,2	440
103	K	498,2	498,3

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
161	E	451,2	451
162	H,F	470,2	470
163	H,F	470,2	470
164	J	484,2	484,4
165	R	457,2	457
166	G	373,2	373
167	J	497,2	496,7
168	R	421,2	420,9
169	R	458,2	457,9
170	R	510,1	509,5
171	R	456,2	455,7
172	J	567,2	566,9
173	B	576,2	575,4
178	R	458,2	457,2
180	U	435,2	435,4
181	R	470,2	470,3
182	F	486,2	486
183	F	468,2	468,6
184	F	484,2	484
185	U	429,2	428,7
186	R	475,1	474,9
187	L	581,2	581,2
188	M	455,2	454,8
189	F	468,2	468,6
190	E	483,2	483,5
191	K	555,2	555,4
192	F	442,2	442
193	D	417,2	417
194	R	500,3	500
195	K	486,3	486
197	L	462,2	462,3
198	I	512,1	512 y 514
200	R	533,2	533,5
201	L	490,2	490,4
202	K	519,2	519,4
204	W	486,3	486,4
205	V	428,2	428,4
206	W	444,3	444,5
207	K	458,3	458,4
208	R,W	490,2	490,4
210	K	567,2	567,5

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
104	M	469,2	469,5
105	B	379,1	379,4
107	R	569,2	568,9
108	E	569,2	568,7

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
211	K	526,2	526,2
212	K	513,2	513,5
213	W	449,2	449,3

Los métodos de síntesis general y los datos analíticos de los compuestos adicionales de la presente invención muestran en la tabla que sigue, y la masa calculada es MH⁺.

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
214	D	405,2	405,8
215	D	403,2	403,7
216	F	470,2	470,5
217	F	472,2	472,8
218	F	437,1	437,9
219	F	439,2	439,8
220	F	506,2	506,3
221	R	387,2	386,8
222	G	345,2	345
223	R	493,2	492,7 y 494,7
224	F	456,2	455,7
225	C,P,E,X,J	543,2	543,5
226	C,P,E,X,J	583,2	583,4
227	F	458,2	458,3
228	E	455,2	455,5
229	F	474,2	474
230	F	474,2	474
231	F	490,1	490
232	F	456,2	456
233	F	492,2	492
234	F	524,1	524
235	F	558,1	558
236	F	470,2	470
237	F	486,2	486
238	W	457,3	456,7
239	C,P,E,X,J	586,1	586,3
240	K	443,3	442,9
241	B	421,1	421,2
242	B	377,2	377,2
243	D	402,2	402
244	D	416,3	416
245	F	424,2	424,8
246	F	424,2	424,5

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
525	E	509,1	509
526	E	493,1	493
527	E	509,1	509
528	E	475,1	475
529	E	455,2	455
530	E	525,1	525
531	E	471,2	471
532	E	455,2	455
533	P,Q,E	473,2	473,2
534	P,Q,R	441,2	441,4
535	P,Q,E	457,2	457,2
536	P,J,Q,E	495,2	495,3
537	G, Q, E	455,2	455,4
538	G, Q, E	475,2	475,2
539	P,Q,E	459,2	459,2
540	P,Q,E	443,2	443,3
541	R	443,2	443
542	R	470,2	470
543	R	475,1	475
544	R	476,1	476
545	P,J,Q,E	479,1	479,2
546	P,J,Q,E	459,2	459,3
547	P,Q,E	423,2	423,2
548	B,Q,E	521,1	521,3 y 523,3
549	B,Q,E	490,1	490,1 y 492,1
550	R	537,1	537
551	R	503,2	503
552	R	537,1	537
553	R	499,2	499
554	R	485,2	485
555	B,Q,E	445,2	445,3
556	B,Q,E	429,1	429,1
557	B,Q,E	382,2	382,3

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
247	F	436,2	436,8
248	F	440,2	440,7
249	G	359,2	359,2
250	F	504,1	504,3
251	F	488,2	488,3
252	F	550,1	550,6
253	F	552,1	552,3
254	F	582,0	582,2
255	F	584,1	584,3
256	F	548,1	548,3
257	F	550,1	550,2
258	F	492,2	492
259	F	524,2	524
260	F	486,2	486
261	F	498,2	498
262	F	492,2	492
263	F	492,2	492
264	F	592,1	592
265	F	506,2	506
266	G	423,1	422,8
267	F	534,1	534,2
268	F	536,1	536,2
269	E	533,1	533,3
270	F	518,1	518,4
271	E	405,2	404,9
272	E	447,1	447
273	E	459,2	459
274	E	489,1	489
275	J	449,1	449,2 y 451,2
276	J	506,2	506,3 y 508,3
277	J	479,2	479,3 y 481,2
278	G	409,1	408,7
279	F	520,1	520,4
280	B,Q,R	425,2	425,4
283	B,Q,E	491,2	491,3
284	F	522,1	522,2
285	F	504,1	504,3
286	F	504,1	504,3
287	E	431,1	431
288	E	459,2	459
289	E	459,2	459
290	F	420,2	420,4
291	F	431,2	431,9
292	F	438,2	438,2

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
558	E	527,1	527
559	E	473,2	473
560	E	527,1	527
561	E	473,2	473
562	E	442,2	442
563	E	442,2	442
564	E	441,2	441
565	E	466,2	466
566	E	489,2	489,2
567	E	505,2	505,3
568	E	489,2	489,2
569	E	457,2	457,2
570	E	439,2	439,1
571	E	453,2	453,1
572	E	473,2	473,6
573	E	527,1	527
574	R	537,2	537
575	P,J,Q,E	475,2	475,2
576	P,J,Q,E	459,2	459,3
577	P,J,T,Q,E	523,1	525,4
578	J, Q, E	457,2	457,2
579	P,J,T,Q,E	519,1	521,5
580	P,J,T,Q,E	519,1	519,3
581		345,2	345,2
582	E	521,2	521
583	B,T,Q,E	491,1	491,2
584	R	475,2	475,6
585	B,T,Q,E	491,1	491,5
586	P,J,Q,R	475,2	475,3
587	B,Q,E	551,2	551,3
588	E	563,1	563,2
589	E	563,1	563,3
590	F	502,2	502,6
591	F	502,2	502,6
592	B,Q,E,A,E	461,2	461,4
593	B,Q,E,A,E	461,2	461,5
594	B	551,2	551,3
595	E	513,1	513,4
596	E	513,1	513,2
597	E	521,2	521,5
598	E	471,2	471,5
599	E	543,1	545,3
600	E	503,2	503,4
601	E	529,1	529,2

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
293	G	371,2	370,8
294	E	369,2	368,9
295	E	411,2	410,8
296	E	395,2	394,8
297	E	423,2	423
298	F	476,1	476,1
299	F	478,1	478,3
300	J	546,2	546,4
301	K	532,2	532,2
302	E	423,2	423,3
303	E	423,2	423,2
304	F	456,2	456,4
305	AF	447,1	447,1
306	R	463,1	463,4 y 465,4
307	R	491,2	491,3 y 493,3
308	E	449,1	448,6 y 450,6
309	R	463,1	462,7 y 464,7
310	R	477,1	477,3 y 479,3
311	F	455,2	455,8
312	F	457,2	457,7
313	R	491,2	491,3
314	F	472,2	472,2
315	F	484,2	484,4
316	F	484,1	484
317	F	490,2	490
318	F	474,2	474
319	F	482,2	481,6
320	F	484,2	484,4
321	F	466,3	465,8
322	B	632,2	632,3
323	B	618,1	618,4
324	F	478,3	478,3
325	E	481,2	481,3
326	E	465,1	465,3
327	E	427,2	427,2
328	F	505,2	505,5
329	J	454,2	454,4 y 456,4
330	J	385,3	385,3
331	F,B	554,2	554,4
332	E	497,2	497
333	R	481,1	481,2
334	L	560,1	560,2
335	AG	532,1	532,2

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
602	E	503,2	503,4
603	E	529,1	529,2
604	E	567,1	567,1
605	E	567,1	567,2
606	E	585,1	585,3
607	E	531,1	531,5
608	E	585,1	585,4
609	E	569,1	569,43
610	E	569,1	569,43
611	F	518,2	518,5
612	E	587,1	587,4
613	F	518,2	518,5
614	E	587,1	587,3
615	P,J,T,Q,R	521,1	521,3
616	P,J,T,Q,R	519,1	521,5
617	B,Q,F	532,2	532,4
618	R	441,2	441,3 y 443,3
619	R	455,2	455,3 y 457,3
620	E	581,1	581,2
621	E	581,1	581,2
622	P,J,Q,E	488,2	488,2
623	P,J,Q,E	468,2	468,3
624	P,J,Q,E	452,2	452,3
625	R	489,2	489,3
626	R	489,2	489,3
627	J,Q,E	555,2	555,7
628	J,Q,E	535,2	535,4
629	J,Q,E	519,2	519,6
630	E	483,2	483,4
631	F	498,2	498,5
632	F	482,2	482,4
633	E	537,2	537
634	E	537,2	537
635	E	505,2	505
636	E	531,1	531
637	E	531,1	531
638	E	531,1	531,1
639	E	563,1	563,2
640	E	521,2	521
641	E	489,2	489
642	F	516,2	516
643	F	500,2	500
644	E	565,1	565

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
336	E	397,2	396,8
337	E	441,2	441,4
338	E	413,2	413,5
339	V	454,2	454,5
340	F	482,2	482,5
341	R	519,1	519,4
342	R	509,1	509,4
343	Q, R	459,2	459,4
344	E y M	397,2	397
345	E	431,1	431,2
346	F	476,2	476,1
347	E	427,2	427,4
348	E	445,1	445,1
349	J	602,3	602,7
350	F	546,1	546,3
351	D	548,1	548,4
352	E	479,2	479,4
353	AI	468,2	468,5
354	R	569,1	569,3
355	F	470,2	470,4
356	Y	492,1	492,3
357	AG	411,2	411
358	F	472,2	472,4
359	F	454,2	454,5
360	E	487,1	487
361	E	517,1	517
362	R	475,2	475,3
363	AG	454,2	454
364	B,Q,R	527,2	527,4
365	B,Q,F	496,2	496,3
366	B,Q,R	531,2	531,6
367	E	469,2	469,5
368	R	505,2	505,4
369	AG	453,2	453
370	F	470,2	470,5
371	B,Q,R,V	427,1	427,2
372	B,Q,F,V	396,2	396,2
373	B,Q,R,V	431,2	431,3
374	T	507,2	507
375	F	472,2	472,4
376	E	469,2	469,5
377	E	473,1	473,2

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
645	E	533,1	533
646	F	544,2	544
647	P,J,X,Q,E	488,1	488,2
648	F	504,1	504,1
649	F	488,2	488,2
650	F	488,2	488,2
651	J,Q,E	546,2	546,6
652	P,J,X,Q,E	472,1	472,3
653	J, Q, E	496,2	496,4
654	J, Q, E	527,2	527,6
655	P,J,Q,E	538,3	538,5
656	P,J,Q,E	588,3	588,6
657	E	568,3	568,3
658	F	524,2	524,3
659	J,Q,E	516,2	516,4
660	E	466,2	466,4
660	E	466,2	466
661	J,Q,E	496,2	496,3
662	P,J,Q,E, V,D	510,2	510,5
663	P,J,Q,E,V,D	560,2	560,5
664	F	504,2	504
665	F	504,2	504
666	F	484,2	484
667	E	469,2	469
668	E	489,2	489
669	E	489,2	489
670	P,J,T,Q,E	532,1	534,2
671	F	468,2	468
672	E	455,2	455
673	E	457,2	457
674	J,T,Q,E	566,1	566,2 y 568,2
675	J,T,Q,F	547,1	547,3 y 549,3
676	F	468,2	468
677	J,T,Q,E	516,1	516,3 y 518,3
678	X,J,Q,E	536,2	536,3 y 538,3
679	E	473,2	473,2
680	E	473,2	473,2
681	E	439,2	439,5
682	E	441,2	441,5
683	E	453,2	453,3
684	F	456,2	456,3
685	F	454,2	454,2

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
378	F, M	504,1	504,1 y 506,1
379	Y	476,2	476,4
380	E y M	475,1	475
381	E y M	517,1	517
382	AG	489,1	489
383	AG	531,1	531
384	Y	494,1	494,4
385	Y	494,1	494,4
386	B,T,Q,R,V	509,1	511,3
387	B,T,Q,R,V	475,0	477,4
388	B,T,Q,R,V	459,1	459,2
389	B,T,Q,R,V	477,1	479,3
390	R	459,1	459,3
391	B,T,Q,F,V	490,1	492,3
392	B,T,Q,F,V	492,1	494,3
393	F,M	426,2	426,3 y 428,3
394	F, M	488,1	488,4 y 490,4
395	R, M	489,1	489,3 y 491,3
396	R, M	473,1	473,3 y 475,3
397	R, M	491,1	491,4 y 493,4
398	R, M	503,1	503,2 y 504,2
399	E	443,2	443,3
400	E	473,2	473,1
401	F	468,2	468,4
402	B,Q,R,M	445,2	445,5
403	F	452,2	452,4
404	E	467,2	467,6
405	F	466,2	466,2
406	F	450,2	450,4
407	F	470,2	470,4
408	E	441,2	441,4
409	E	473,1	473,3
410	E	473,1	473,6
411	E	491,2	491,3
412	E	491,2	491,4
413	E	441,2	441,5
414	E	473,2	473,3
415	R	481,2	481,4
416	R	479,2	479,3
417	R	545,1	545,1
418	R	543,1	543,6
419	R	533,1	533

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
686	F	468,2	468,4
687	J,X,Q,E	522,1	522,3 y 524,3
688	E	470,2	470
689	E	470,2	470
690	E	450,2	450
691	F	451,2	451
692	P,F	550,2	550,6
693	P,F,A,E	460,1	460,2
694	B,C,E	585,2	585,5
695	X,J,Q,E	502,1	502,6 y 504,6
696	B,C,E,A,E	495,1	495,4
698	F	542,1	542,5
699	J	542,1	542,3
700	F	542,1	542,6
701	F	592,1	594,5
702	F	538,2	540,5
703	P,X,J,Q,E	550,2	550,6
704	P,X,J,Q,E	500,2	500,7
705	P,X,J,Q,E	516,1	516,3
706	P,J,Q,E	500,2	500,3
707	P,J,Q,E	516,2	516,4
708	P,J,Q,E	482,2	482,3
709	Y	592,1	592,3
710	Y	592,1	592,3
711	P,J,Q,F	481,2	481,3
712	F	558,1	560,3
713	J	536,2	536,4 y 538,4
714	C,P,E,X,J	536,2	536,5
715	C,P,E,X,J	550,2	550,4
716	C,P,E,X,J	551,2	551,3
717	B	363,2	363
718	G	622,2	622
719	M	522,2	522
720	E	564,2	564
721	F	558,1	558,2
722	F	464,2	464,3
723	C,P,E,X,J	579,2	579,5
724	C,P,E,X,J	550,2	550,4
725	C,P,E,X,J	529,1	529,3
726	E	493,2	493
727	B,Q,E	441,2	441,3
728	B	507,2	507

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
420	Q,F,B,V,X,Y	502,2	502,3
421	J	458,2	458,3
422	F, M	426,2	426,2
423	E, M	425,2	425,4
424	E	441,2	441,3
425	E	473,2	473,6
426	E	473,2	473,6
427	E	465,2	465,4
428	F	468,2	468,5
429	F	468,2	468,5
430	E	451,2	451,1
431	E	435,2	435,3
432	E	461,2	461,5
433	B,Q,R,M	425,2	425,3 y 427,3
434	B,Q,R,M	441,2	441,5 y 443,5
435	P,Q,R	459,2	459,4
436	E	425,2	425,2
437	R	529,2	529,2
438	F y M	428,2	428
439	F y M	426,2	426
440	E	509,1	509
441	E	477,1	477
442	F	468,2	468,6
443	E	467,2	467,6
444	E y M	413,2	413
445	E y M	445,2	445
446	E	487,2	487,7
447	R	531,1	531,3
448	R	547,1	547,3
449	E	501,1	501,4
450	E	501,1	501
451	E	485,2	485,4
452	E	551,1	551,5
453	E	519,1	519,4
454	E	537,1	537,4
455	E	487,1	487,4
456	E	505,1	505,4
457	E	487,2	487,4
458	E	437,2	437,5
459	E	455,2	455,5
460	F	468,2	468,6
461	E	531,1	531,5
462	E	565,1	565,3

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
729	E	425,2	425
730	B,Q,E	443,2	443,3
731	J,Q,E	484,2	484,3
732	B,Q,E	439,2	439,5
733	E	437,2	437
734	Y	560,1	560,3
735	C,P,E,X,J	515,1	515,3
736	F	498,2	498,3
737	F	498,2	498,2
738	F	498,2	498,3
739	E	443,2	443,5
740	E	443,2	443,5
741	E	443,2	443,5
742	E	455,2	455,3
743	E	439,2	439,4
744	E	457,2	457,3
745	E	457,2	457,4
746	F	480,2	480,3
747	P,V,E,J	466,2	466,4
748	P,V,E,J	467,2	467,4
749	F	494,2	494,5
750	E	451,2	451,2
751	R	536,2	536,2
752	P,V,E,J	452,2	452,2
753	P,V,E,J	502,2	502,1
754	V, E, J	491,2	491,3
755	P,V,E,J	478,2	478,3
756	M	522,1	522,4
758	J	532,2	532,4
759	B, Q, E	443,2	443,4
760	B,Q,E	467,2	467,5
761	B,Q,E	443,2	443,3
762	R	421,2	421,3
763	R	455,2	455,4
764	R	489,2	489,5
765	R	451,2	451,1
766	R	439,2	439,5
767	R	455,2	455,3
768	R	489,2	489,3
769	R	451,2	451,2
770	R	435,2	435,3
771	R	435,2	435,3
772	R	465,2	465,4

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
463	E	504,1	504,4
464	E	498,1	498,4
465	E	513,1	513,4
466	E	527,2	527,5
467	E y M	425,2	425
468	P,Q,R	427,2	427,4
469	E	459,1	459,3
470	P,Q,R	477,2	477,3
471	P,Q,R	477,2	477,2
472	J,Q,E	423,2	423,5
473	J,Q,E	427,2	427,4
474	G,Q,R	505,1	505,5 y 507,5
475	G,Q,E	505,1	505,5 y 507,5
476	R	453,2	453,4
477	E	493,2	493,4
478	F	490,2	490,5
479	E	441,2	441,4
480	E	475,2	475
481	G,Q,E	491,2	491,4
482	G,Q,E	491,2	491,4
483	E	427,2	427
484	E	443,2	443
485	E	477,2	477
486	E	423,2	423
487	E	477,2	477
488	E	423,2	423
489	E	425,2	425
490	E	475,1	475,2
491	E	493,2	493,3
492	E	485,2	485,3
493	E	457,2	457,3
494	E	491,2	491,5
495	E	437,2	437,5
496	E	437,2	437,5
497	E	505,1	505,3
498	E	503,1	503,3
499	E	483,1	483,3
500	E	537,1	537,3
501	E	503,1	503,3
502	E	469,1	469,3
503	E	519,1	419,4
504	E	517,1	517,3
505	E	497,1	497,5

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
773	R	435,2	435,4
774	J	490,2	490,3
775	G	504,2	504,2
776	G	518,2	518,4
777	J	532,1	532,4
778	V,E,J	459,2	459,4
779	E	419,2	419
780	E	433,2	433
781	E	447,2	447
782	J	518,2	518,4
783	G	573,2	573,6
784	E	461,1	461,3
785	E	439,2	439,5
786	G	485,2	485
787	G	500,2	500
788	G	500,2	500
789	V,E,J	503,2	503,6
790	J	476,2	476,2
791	P,V,E,J	479,2	479,4
792	R	422,2	422,3
793	R	439,2	439,4
794	R	489,2	489,3
795	R	427,2	427,2
796	V,E,J	424,2	424,2
797	L	492,2	492,5
798	L	494,2	494,4
799	R	422,2	422,4
800	J,Q,E	502,2	502,2
801	J,Q,E	486,2	486,2 y 488,2
802	P,J,Q,E	502,2	502,6
803	P,J,Q,E	486,2	486,4
804	P,J,Q,E	502,2	502,3
805	P,J,Q,E,V	438,2	438,4
806	P,J,Q,E,V	488,2	488,3
807	E,M	468,2	468,5 y 470,5
808	AF	509,1	509,1
809	AF	475,1	475,1
810	AF	459,1	459,1
811	AF	459,1	459
812	AF	481,2	481,2
813	AF	431,2	431,3
814	AF	447,1	447,2
815	AF	431,2	431,3

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
506	E	551,1	551,5
507	E	517,1	517,3
508	E	483,1	483,3
509	E	409,2	409
510	E	405,2	405
511	E	475,2	475
512	E	425,2	425
513	E	409,2	409
514	F	484,2	484,3
515	E	503,2	503,2
516	B,T,Q,E	503,1	505,3
517	B,T,Q,E	503,1	505,1
518	E	503,2	503,6
519	R	457,2	457,3
520	R	493,1	493
521	R	487,2	487
522	R	487,2	487
523	R	503,2	503
524	E	477,1	477

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
816	AF	449,1	449,2
817	AF	497,1	497,1
818	AF	414,2	414,4
819	AG	546,1	546,4
820	E	475,1	475,1
821	E	487,1	487
822	E	517,1	517
823	E	473,1	473,6
824	E	473,2	473,3
825	E	501,1	501
826	E	521,2	521
831	B,Q,F	514,2	514,6
832	B,Q,F	512,1	512,4
833	B,Q,F	528,2	528,4
834	B,Q,F	510,2	510,5
834	B,Q,F,M	412,1	412,5
836	B,Q,F,M	410,2	410,3

EJEMPLO 2

Expresión del receptor

A. pCMV

Aunque hay una variedad de vectores de expresión disponibles para las personas versadas en la materia, se prefiere utilizar el vector pCMV. Este vector se incorporó a la colección de American Type Culture Collection (ATCC) el 13 de octubre de 1998 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 EE. UU.) conforme a las disposiciones del Tratado de Budapest para el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos para los fines del Procedimeinto de Patente. Se analizó el ADN en ATCC y se comprobó su viabilidad. En ATCC han asignado el siguiente número de depósito al pCMV: ATCC #203351.

B. Procedimientos de transfección

Para el ensayo de acumulación de fosfato de inositol (IP) (Ejemplo 3), se transfectan células HEK293 y para el ensayo de unión a DOI (Ejemplo 4) se transfectan células COS7. Se pueden usar varios protocolos conocidos en la materia para transfectar células. El protocolo siguiente es representativo de los procedimientos de transfección usados en este documento para las células COS7 ó 293.

En el día uno, las células COS-7 se siembran sobre placas de 24 pocillos, generalmente en una cantidad de 1×10⁵ células/pocillo o 2×10⁵ células/pocillo, respectivamente. En el día dos, las células se transfectan mezclando primero 0,25 µg de ADNc en 50 µL de DMEM sin suero/pocillo y luego 2 µL de lipofectamina

en 50 μ L DMEM sin suero/pocillo. Las soluciones ("medios de transfección") se mezclan suavemente y se incuban durante 15-30 minutos a temperatura ambiente. Las células se lavan con 0,5 mL de PBS y luego se mezclan 400 μ L de medio sin suero con los medios de transfección, y se agregan a las células. Las células se incuban durante 3-4 horas a 37 °C/5% CO₂. Después los medios de transfección se extraen y se reemplazan con medio de cultivo normal (1 mL/pocillo).

Para las células 293, en el día uno, se siembran 13×10^6 células 293 por placa de 150 mm. En el día dos, se agregan 2 mL de suero OptimemI (Invitrogen Corporation) por placa, y luego se agregan 60 μ L de lipofectamina y 16 μ g of ADNc. Vale notar que hay que agregar la lipofectamina al suero OptimemI y mezclar bien antes de agregar el ADNc. Mientras se están formando los complejos entre la lipofectamina y el ADNc, se extraen los medios cuidadosamente por aspiración y las células se lavan suavemente con 5 mL de medio OptimemI, que luego se aspira cuidadosamente. Después se agregan 12 mL de OptimemI a cada placa y se agregan 2 mL de solución de transfección y se incuban durante 5 horas a 37 °C en un incubador con 5% CO₂. Las placas luego se aspiran cuidadosamente y se agregan 25 mL de Medio Completo a cada placa. Las células se incuban hasta el momento de su uso.

EJEMPLO 3

Ensayos de acumulación de fosfato de inositol (IP)

A. Receptor 5-HT_{2A}

Los compuestos de la invención se valoraron según su capacidad para activar un clon de receptor 5-HT_{2A}, mediante un ensayo de acumulación de IP. En resumen, las células HEK293 se transfectan transitoriamente con un vector de expresión pCMV que contiene un receptor 5-HT_{2A} humano (ver la secuencia del receptor en la Patente de EE. UU. No. 6,541,209, SEQ ID NO:24) como se describe en el Ejemplo 2. El ensayo de acumulación de IP se efectúa como se describe más adelante. Ciertos compuestos de la invención en este ensayo tuvieron valores de actividad entre aproximadamente 75 μ M y aproximadamente 0,6 nM.

B. Receptor 5-HT_{2A} constitutivamente activo

Los compuestos de la invención se valoraron según su capacidad para inhibir un clon de receptor 5-HT_{2A} constitutivamente activo, a través de un ensayo de acumulación de IP. En resumen, las células 293 se transfectan transitoriamente con un vector de expresión pCMV que contiene el receptor 5-HT_{2A} humano constitutivamente activo (ver la secuencia del receptor en la Patente de EE. UU. No. 6,541,209, SEQ ID NO:30) como se describe en el Ejemplo 2. El receptor 5-HT_{2A} humano constitutivamente activo contiene el receptor 5-HT_{2A} humano descrito en la parte part A excepto que el lazo intracelular 3 (IC3) y la cola citoplasmática están reemplazados por el ADNc INI 5-HT2C humano correspondiente. Se realiza un ensayo de acumulación de IP como se describe más adelante. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores de actividad entre aproximadamente 10 μ M hasta aproximadamente 0,1 nM en este ensayo.

C. Protocolo del ensayo de acumulación de IP

El día después de las transfecciones, se extrae el medio y las células se lavan con 5 mL de PBS que después se aspira cuidadosamente. Luego las células se someten a una digestión triptica con 2 mL de tripsina al 0,05% durante 20-30 segundos seguidos de 10 mL de medio entibado, se trituran suavemente para disociar las células, y suavemente se agregan 13 mL adicionales de medio tibio. Luego las células se cuentan y se agregan 55.000 células a placas de 96 pocillos estériles tratadas con poli-D-lisina. Se deja que las células se adhieran durante una incubación de seis horas a 37 °C en un incubador con 5% CO₂. El medio se aspira cuidadosamente y se agregan a cada pocillo 100 μ L de medio tibio exento de inositol más 0,5 μ Ci de ³H-inositol y las placas se incuban durante 18-20 horas a 37 °C en un incubador con 5% CO₂.

Al día siguiente, el medio se aspira cuidadosamente y se agrega 0,1 mL de medio de ensayo que contiene medio exento de inositol y exento de suero, pargilina 10 μ M, cloruro de litio 10 mM, y el compuesto de prueba en las concentraciones indicadas. Luego las placas se incuban durante tres horas a 37° C y después los pocillos se aspiran cuidadosamente. Se agregan 200 μ L de ácido fórmico 0,1 M enfriado con hielo, a cada pocillo. En este punto las placas se pueden congelar a -80 °C hasta un futuro análisis. Las placas congeladas se descongelan a lo largo de una hora, y el contenido de los pocillos (aproximadamente 220 μ L) se coloca sobre 400 μ L de resina de intercambio iónico (AG 1-X8) lavada colocada en una placa Multi Screen Filtration, que se incuban durante 10 minutos y luego se filtra por aspiración al vacío. La resina se lava nueve veces con 200 μ L de agua; los fosfatos de inositol tritiados (IP, IP2, y IP3) pasan a una placa de recolección mediante elución con 200 μ L de formiato de

amonio 1 M y 10 minutos de incubación adicional. El eluyente se transfiere a viales de centelleo de 20 mL, se agregan 8 mL de mezcla de centelleo SuperMix o Hi-Safe, y los viales se cuentan durante 0,5-1 minuto en un contador de centelleo Wallac 1414.

EJEMPLO 4

Ensayos de unión

Los compuestos de la invención se analizan de acuerdo a su capacidad de unirse a una preparación de membrana con clon de receptor 5-HT_{2A} usando un ensayo de unión de radioligando. En resumen, células COS se transfectan transitoriamente con un vector de expresión pCMV que contiene un receptor 5-HT_{2A} humano (ver la secuencia del receptor en la Patente de EE. UU.No. 6,541,209, SEQ ID NO:24) como se describe en el Ejemplo 2.

A. Preparación de membranas impuras para los ensayos de unión de radioligandos

Las células COS7 transfectadas con los receptores 5-HT_{2A} humanos recombinantes se cultivan durante 48 h después de la transfección, se cosechan, se lavan con solución salina amortiguada con fosfato enfriada con hielo, de pH 7,4 (PBS), y se centrifugan a 48.000 × g durante 20 min a 4 °C. El sedimento de células se vuelve a suspender en la solución amortiguadora de lavado que contiene HEPES 20 mM de pH 7,4 y EDTA 0,1 mM, se homogeniza sobre hielo con un politrón de Brinkman, y se vuelve a centrifugar a 48.000 × g durante 20 min. a 4 °C. El sedimento resultante se vuelve a suspender en HEPES 20 mM de pH 7,4, se homogeniza sobre hielo, y se centrifuga (48.000 × g durante 20 min a 4 °C). El sedimento de membranas no purificadas se almacena a -80 °C hasta el momento de su uso para los ensayos de unión de radioligandos.

B. Ensayo de unión al radioligando [¹²⁵I]DOI

Los ensayos de unión a radioligandos para el receptor 5-HT_{2A} humano se llevan a cabo usando como radioligando el agonista [¹²⁵I]DOI del 5-HT₂. Para definir la unión inespecífica, se usa DOI 10 μM para todos los ensayos. Para los estudios de unión competitiva, se usa [¹²⁵I]DOI 0,5 nM y los compuestos se valoran a concentraciones entre 0,01 nM y 10 μM. Los ensayos se efectúan en un volumen total de 200 μL en placas de filtro de 96 pocillos Perkin Elmer GF/C en solución amortiguadora de ensayo (Tris-HCl 50 mM de pH 7,4, EDTA 0,5 mM, MgCl₂ 5 mM, y pargilina 10 μM). Las incubaciones de ensayo se hacen durante 60 min a temperatura ambiente y se terminan por filtración rápida por aspiración con vacío de la mezcla de reacción a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/C previamente remojados en PEI al 0,5% , usando un cosechador de células Brandell. Los filtros se lavan varias veces con solución amortiguadora de lavado (Tris-HCl 50 mM a pH 7,4) enfriada a temperatura de hielo. Las placas se secan a temperatura ambiente y se hace el recuento en un contador de centelleo Wallac microBeta. En la tabla siguiente se muestran ciertos compuestos de la presente invención y sus correspondientes valores de actividad.

No. de Compuesto	CI ₅₀ del ensayo de unión con DOI (nM)
23	1,1
45	10,2
76	5,0
160	13,7

En ciertos otros compuestos de la invención se encontraron valores de actividad entre aproximadamente 10 μM y aproximadamente 0,1 nM en este ensayo.

EJEMPLO 5

Ensayos de agregación de plaquetas humanas in vitro

Los compuestos de la invención se valoran para determinar su capacidad para agregar plaquetas humanas. Se realizan los ensayos de agregación con un “aggregometer” Chrono-Log Optical modelo 410. Se extrae sangre (~100 mL) de donantes humanos y se coloca en tubos Vacutainer de vidrio que contienen citrato de sodio al 3,8% (tapón celeste) a temperatura ambiente. Se aísla plasma rico en plaquetas (PRP) por centrifugación a 100 g durante 15 min a temperatura ambiente. Después de extraer la capa acuosa de PRP, se prepara plasma deficiente en plaquetas (*platelet poor plasma*, o PPP) mediante centrifugación de alta velocidad a 2400 g durante

20 min. Se cuentan las plaquetas y se fija su concentración en 250.000 células/ μ L mediante dilución con PPP. Los ensayos de agregación se efectúan de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Brevemente: se agita por vórtice una suspensión de 450 μ L de PRP en una cubeta de vidrio (1200 rpm); después de establecer los valores basales, se agrega ADP 1 μ M seguido de solución salina o 5HT 1 μ M y el compuesto de interés (en las concentraciones deseadas) y se registra la respuesta de agregación. La concentración de ADP utilizada causa una agregación igual a aproximadamente un 10-20% de la agregación máxima. La concentración de 5-HT corresponde al valor que produce una máxima potenciación. La inhibición porcentual de la agregación se calcula a partir de la disminución máxima de la densidad óptica de los controles y de las muestras que contienen inhibidores. Solamente se evalúa el efecto sinérgico. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores de actividad entre aproximadamente 80 μ M y aproximadamente 1 nM en este ensayo. Otros compuestos de la invención tuvieron valores de actividad entre aproximadamente 8 μ M y aproximadamente 2 nM en este ensayo.

EJEMPLO 6

Eficacia de los compuestos de la invención para atenuar la hipolocomoción provocada por DOI en ratas.

En este ejemplo, se puede valorar la actividad de agonista inverso de los compuestos de la invención al determinar si estos compuestos atenúan la hipolocomoción inducida por DOI en ratas en un ambiente novedoso. El DOI es un potente agonista del receptor 5-HT_{2A/2C} que atraviesa la barrera hemato-encefálica. El protocolo estándar utilizado se describe brevemente a continuación.

Animales:

Se usan ratas Sprague-Dawley macho de 200-300 g de peso para todas las pruebas. Se colocan tres a cuatro ratas por jaula. Estas ratas nunca han sido sometidas a las pruebas experimentales y al tratamiento con medicamentos. Las ratas se manipulan uno a tres días antes de las pruebas para acostumbrarlas a la manipulación experimental. Las ratas se someten a ayuno durante la noche anterior a las pruebas.

Compuestos:

Se puede conseguir el (R)-DOI HCl (C₁₁H₁₆INO₂HCl) de Sigma-Aldrich, y se disuelve en solución salina al 0,9%. Los compuestos de la invención se sintetizan en Arena Pharmaceuticals Inc. y se disuelven en PEG400 al 100%. El DOI se inyecta por vía subcutánea en un volumen de 1 mL/kg, y los compuestos de la invención se administran por vía oral en un volumen de 2 mL/kg.

Procedimiento:

Se usa el "Motor Monitor" (Hamilton-Kinder, Poway, CA) para todas las mediciones de actividad. Este aparato registra cuando el animal se empina, mediante haces de luz infrarroja.

Las pruebas de actividad locomotora se efectúan durante el ciclo de luz (0630-1830) entre las 9:00 AM y las 4:00 PM. Los animales se aclimatan durante 30 min en la sala de pruebas antes de empezar los experimentos.

Para determinar los efectos de los compuestos de la invención sobre la hipoactividad provocada por DOI, los animales se inyectan primero con el vehículo o el compuesto de la invención (50 μ mol/kg) cuando todavía están en sus propias jaulas. Después de 60 minutos, se les inyecta solución salina o DOI (0,3 mg/kg sal). A los 10 min después de la administración de DOI, los animales se colocan en el aparato de actividad y se miden sus actividades de empinarse, durante 10 minutos.

Estadística y resultados:

Los resultados (cuántas veces se empinan durante 10 minutos) se analizan a través de la prueba t. Se considera significativo un valor P<0,05.

EJEMPLO 7

Unión in vitro del receptor 5-HT_{2A}

Animales:

Los animales (ratas Sprague-Dawley) se sacrifican y los cerebros se diseccionan rápidamente y se congelan en isopentano a -42 °C. Se preparan cortes horizontales en un criostato y se guardan a -20 °C.

Protocolo de desplazamiento del LSD:

La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) es un potente ligando del receptor 5-HT_{2A} y del receptor D₂ de la dopamina. La selectividad de los compuestos hacia cada uno de estos receptores, o ambos, se mide por desplazamiento de LSD radiomarcado que está unido en cortes de cerebro pretratado. Para estos estudios, se puede usar como compuesto radiomarcado el ¹²⁵I-LSD (NEN Life Sciences, Boston, Mass., número de catálogo

NEX-199); también se puede usar espiperona (RBI, Natick, Mass. número de catálogo s-128). que es un antagonista del receptor 5-HT_{2A} y del receptor D₂ de la dopamina. La solución amortiguadora es TRIS-HCl 50 mM a pH 7,4.

Los cortes de cerebro se incuban en (a) Solución amortiguadora más ¹²⁵I-LSD 1 nM; (b) Solución amortiguadora más ¹²⁵I-LSD 1 nM y espiperona 1 μM; o solución amortiguadora más ¹²⁵I-LSD 1 nM y un compuesto de interés 1 μM, durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego los cortes se lavan 2 veces por 10 minutos a 4 °C en solución amortiguadora, y después durante 20 segundos con H₂O destilada. Las preparaciones histológicas se secan al aire.

Después de secar los cortes, se colocan sobre película radiográfica (Kodak Hyperfilm) y se exponen durante 4 días.

EJEMPLO 8

Estudios de ocupación del receptor 5-HT_{2A} de la serotonina en el mono

En este ejemplo, se mide la ocupación del receptor 5-HT_{2A} por un compuesto de la invención. El estudio se puede efectuar en monos rhesus usando tomografía de emisión de positrones (PET) y ¹⁸F-altanserina.

Radioligando:

El radioligando para PET usado en los estudios de ocupación es ¹⁸F-altanserina. La radiosíntesis de la ¹⁸F-altanserina se logra con actividades específicas elevadas y es apropiada para marcar los receptores 5-HT_{2A} in vivo (ver Staley y col., *Nucl. Med. Biol.*, 28:271-279 (2001) y referencias citadas). Antes de usar el radioligando en los experimentos de PET, se verifican las características de control de calidad (pureza química y radioquímica, actividad específica, estabilidad, etc.) y la unión apropiada del radioligando en cortes de cerebro de rata.

Posología y formulaciones de los medicamentos:

Brevemente: se disuelve el producto radiofarmacéutico en solución salina estéril al 0,9%, pH aprox. 6-7. Los compuestos de la invención se disuelven en una mezcla de 60% PEG 400 - 40% solución salina estéril el mismo día del experimento de PET.

Los estudios de ocupación de 5-HT_{2A} en seres humanos se han informado para M100,907 (Grunder y col., *Neuropsychopharmacology*, 17:175-185 (1997), y Talvik-Lofti y col., *Psychopharmacology*, 148:400-403 (2000)). Se ha informado una elevada ocupación de los receptores 5-HT_{2A} con diversas dosis orales (las dosis estudiadas variaron entre 6 y 20 mg). Por ejemplo, se ha informado de una tasa de ocupación >90% con una dosis de 20 mg (Talvik-Lofti y col., *supra*), que equivale a aproximadamente 0,28 mg/kg. Por lo tanto, podría anticiparse que una dosis intravenosa de 0,1 a 0,2 mg/kg de M100,907 proporcionaría una elevada ocupación del receptor. En estos estudios se puede usar una dosis de 0,5 mg/kg de un compuesto de la invención.

Experimentos PET:

El mono se anestesia con ketamina (10 mg/kg) y se mantiene la anestesia con isoflurano al 0,7% - 1,25%. Típicamente, se colocan dos líneas intravenosas en el mono, una en cada brazo. Una línea intravenosa se usa para administrar el radioligando, y la otra línea se usa para extraer muestras de sangre para los datos farmacocinéticos del radioligando y de los medicamentos no marcados. Generalmente, se toman muestras de sangre rápidamente a medida que se administra el radioligando y luego con menos frecuencia al finalizar la obtención de imágenes. Se extrae un volumen de aproximadamente 1 mL de sangre en cada intervalo de tiempo. La sangre se centrifuga y una porción del plasma se cuenta para determinar la radiactividad en la sangre.

Se lleva a cabo un estudio inicial de control para medir las densidades basales de los receptores. Las obtenciones de imágenes por PET en el mono están separadas por un intervalo de por lo menos dos semanas. Se administra el compuesto de la invención no marcado por vía intravenosa, disuelto en una mezcla de 80% PEG 400:40% solución salina estéril.

Análisis de datos de PET:

Los datos de PET se analizan usando como región de referencia el cerebelo, y usando el método de región de volumen de distribución (DVR). Este método se ha usado para analizar los datos de PET obtenidos con ¹⁸F-altanserina en estudios en primates no humanos y en seres humanos (Smith y col., *Synapse*, 30:380-392 (1998)).

EJEMPLO 9

Efecto de los compuestos de la invención y el zolpidem sobre la potencia delta en la rata

En este ejemplo, se compara el efecto de compuestos de la invención sobre el sueño y la vigilia con respecto al medicamento de referencia zolpidem. Los medicamentos se administran a mitad del período de luz (período de inactividad).

Brevemente: se analizan los efectos de los compuestos de la invención sobre los parámetros del sueño y se comparan con el zolpidem (5,0 mg/kg, Sigma, St. Louis, MO) y el control de vehículo (Tween 80 al 80%, Sigma, St. Louis, MO). Se utiliza un diseño de mediciones repetidas en el cual cada rata recibe siete dosificaciones diferentes, por cebadura oral. La dosis uno y siete son de vehículo, y la dosis dos a seis son los compuestos de prueba y zolpidem administrados en orden contraequilibrado. Como todas las dosificaciones se administran mientras las ratas están conectadas al aparato de registro, se usa un gas 60% CO₂/40% O₂ para lograr una leve sedación durante la cebadura oral. Las ratas se recuperan completamente dentro de 60 segundos del procedimiento. Se deja un plazo mínimo de tres días entre las dosificaciones. Para estudiar el efecto de los compuestos sobre la consolidación del sueño, la dosificación coincide con la mitad del período normal de inactividad de las ratas (6 horas después de encender las luces). La dosificación típicamente se lleva a cabo entre las 13:15 y 13:45, usando el reloj de 24 horas. Todas las soluciones de dosificación se preparan el mismo día de la dosificación. Después de cada dosificación, se hace el registro continuo de los animales hasta que se apagan las luces al día siguiente (~30 horas).

Registro de los animales y procedimientos quirúrgicos:

Los animales se albergan en una sala de registro con la temperatura controlada, con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 (las luces se encienden a las 7:00 AM) y tienen acceso *ad libitum* al alimento y al agua. La temperatura (24±2 °C), humedad (50±20% humedad relativa) y condiciones de luz se controlan continuamente por computadora. Los medicamentos se administran por cebadura oral como se ha descrito, con un plazo mínimo de tres días entre las dosificaciones. Se hace una inspección diaria de los animales conforme a las pautas de NIH.

Se preparan 8 ratas Wistar macho (300 ± 25 g; Charles River, Wilmington, MA) con implantes de registro crónico para permitir un registro continuo electroencefalográfico (EEG) y electromiográfico (EMG). Bajo anestesia con isoflurano (1-4%), se rasura el pelo de la parte superior del cráneo y se desinfecta la piel con povidona (Betadine) y alcohol. Se hace una incisión por la línea media dorsal, se retrae el músculo temporalis, y se cauteriza el cráneo y se limpia bien con solución de peróxido de hidrógeno al 2%. Se implantan tornillos de acero inoxidable (#000) en el cráneo y se usan como electrodos epidurales. Los electrodos para el EEG se colocan bilateralmente a +2,0 mm AP desde bregma y a 2,0 mm ML y a -6,0 mm AP y 3,0 mm ML. Se suturan electrodos de alambre de acero inoxidable de multifilamento retorcido, bilateralmente en los músculos del cuello para el registro EMG. Los electrodos EMG y EEG se sueldan sobre un cabezal conector fijado al cráneo con acrílico dental. Las incisiones se cierran con suturas (seda 4-0) y se administran antibióticos en forma tópica. Se alivia el dolor con un analgésico de larga duración (Buprenorfina) administrado por vía intramuscular, una vez, después de la cirugía. Después de la operación, se coloca cada animal en una jaula limpia y se mantiene en observación hasta que se recupera. Se permite a los animales un mínimo de una semana de recuperación posquirúrgica antes del estudio.

Para los registros de sueño, los animales se conectan por cable y un conmutador contrabalanceado a un sistema de recopilación de datos Neurodata modelo 15 (Grass-Telefactor, West Warwick, RI). Los animales se dejan aclimatar durante por lo menos 48 horas antes de iniciar el experimento. Están continuamente conectados al aparato de registro durante todo el período experimental, excepto si hace falta cambiar cables dañados. Las señales EEG y EMG amplificadas se transforman en señales digitales y se guardan en una computadora mediante el programa SleepSign (Kissei Comtec, Irvine CA).

Análisis de datos:

A los datos de EEG y EMG se les coloca una puntuación de acuerdo con una evaluación visual en plazos de 10 segundos para vigilia (W), REMS, NREMS. Las puntuaciones se analizan y se expresan como tiempo en cada estado por media hora. La duración del episodio de sueño y el número de episodios para cada estado se calcula en conjuntos de hora. Un episodio es un mínimo de dos plazos consecutivos en un estado dado. La potencia delta de EEG (0,5-3,5 Hz) dentro de NREMS también se analiza en conjuntos de hora. Los espectros de EEG durante el sueño NREMS se obtienen mediante un algoritmo de transformada de Fourier rápida para todos los plazos, sin artefactos. La potencia delta se normaliza con respecto a la potencia delta media en el sueño NREMS entre las 23:00 y 1:00, que es la hora en que normalmente es mínima la potencia delta.

Los datos se analizan por ANOVA con medidas repetidas. Los datos de fase luminosa y de fase oscura se analizan por separado. Se analizan el efecto de tratamiento dentro de cada rata y el efecto tiempo $\times$ tratamiento dentro de cada rata. Ya que se hacen dos comparaciones, se exige por lo menos un valor de $P < 0,025$ para el análisis post hoc. Cuando el análisis de varianza muestra significancia estadística, se realizan pruebas t que comparan todos los compuestos con el vehículo, y los compuestos de prueba con el zolpidem.

EJEMPLO 10

Eficacia de los compuestos de la invención para inhibir la infección por virus JC en células gliales humanas

Se puede demostrar que un compuesto de la invención inhibe la infección por virus JC en células gliales humanas mediante el modelo in vitro de Elphick y col. [*Science* (2004) 306:1380-1383], tal como se describe brevemente a continuación.

Células y virus JC

Se usa la línea de células gliales humanas SVG (o uno de sus subclones adecuados, tal como la línea SVG-A) para estos experimentos. La línea SVG es una línea de células gliales humanas establecida por transformación de células gliales de feto humano a través de un mutante SV40 con origen defectuoso [Major y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1985) 82:1257-1261]. Las células SVG se cultivan en medio mínimo esencial de Eagle (Mediatech Inc., Herndon, VA) suplementado con suero bovino fetal al 10% inactivado por calor, y se mantienen en un incubador humidificado, a 37 °C con 5% CO₂.

Se usa la cepa Mad-1/SVEΔ del virus JC [Vacante y col., *Virology* (1989) 170:353-361] para estos experimentos. La gama de anfitriones para el virus JC típicamente está limitada al crecimiento dentro de células gliales de feto humano, pero la gama de anfitriones de la cepa Mad-1/SVEΔ incluye células de riñón humano y células de mono. La cepa Mad-1/SVEΔ se propaga en células HEK. El título del virus se mide por hemaglutinación de eritrocitos humanos tipo O.

Ensayo para medir la inhibición de la infección por virus JC

Células SVG cultivadas sobre cubreobjetos se preincuban a 37 °C durante 45 min, con o sin el compuesto de la invención diluido en un medio que contiene FCS al 2%. Como dato ilustrativo pero sin limitación, el compuesto de la invención se usa a una concentración de aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 100 μM, a una concentración de aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 100 μM, a una concentración de aproximadamente 1 nM hasta aproximadamente 10 μM, o a una concentración de aproximadamente 10 nM hasta aproximadamente 10 μM.

Luego se agrega el virus JC (Mad-1/SVEΔ) a una MOI de 1,0 y las células se incuban durante 1 h a 37 °C en presencia continua del compuesto de la invención. Las células se lavan 3X con PBS y se alimentan con medio de crecimiento que contiene el compuesto de la invención. A las 72 h después de la infección, se determina la puntuación de células positivas para el antígeno V mediante inmunofluorescencia indirecta (ver a continuación). Los controles incluyen la adición del compuesto de la invención a las 24 horas y a las 48 horas después de la infección. El porcentaje de células infectadas en los cultivos no tratados se fija en 100%.

Inmunofluorescencia indirecta

Para el análisis por inmunofluorescencia indirecta de la expresión del antígeno V, se fijan las células SVG cultivadas sobre cubreobjetos con acetona helada. Para detectar la expresión del antígeno V, las células se incuban durante 30 min a 37 °C con una dilución 1:10 de sobrenadante de hibridoma PAB597. El hibridoma PAB597 produce un anticuerpo monoclonal contra la proteína VP1 de la cápside de SV40 que tiene reacción cruzada con la proteína VP1 del virus JC. Las células se lavan y se incuban con anticuerpo secundario de cabra antimurino Alexa Fluor 488 durante 30 min más. Después de un lavado final, las células se someten a una coloración de contraste con azul de Evans al 0,05%, se montan en portaobjetos de vidrio con glicerol al 90% en PBS y se observan con un microscopio epifluorescente Nikon E800. Las imágenes se captan con una cámara digital Hamamatsu y se analizan con el programa Improvision.

EJEMPLO 11

Ensayos in vitro de agregación de plaquetas de perro

Se combinan aproximadamente 50 mL de sangre de 3 perros Beagle machos. El protocolo para analizar los efectos de los compuestos sobre la agregación plaquetaria son idénticos a los usados para plaquetas humanas (ver el Ejemplo 5, *supra*) excepto que se usa ADP 5 μM y 5-HT 2 μM para estimular la amplificación de la

agregación plaquetaria. Resultados: Se generaron curvas de CI_{50} para cada compuesto ensayado, obteniéndose valores entre aproximadamente 2 nM hasta más de aproximadamente 10 μ M.

EJEMPLO 12

Agregación de sangre entera de perro ex-vivo

Una hora después de la dosificación oral con un compuesto de prueba, se extrae sangre entera de perros Beagle machos, usando un tubo Vacutainer de 5 mL con heparina exógena (5 U/mL) agregada. Los estudios de agregación se realizan con un "Aggregometer" (Chronolog Corp.) para sangre entera. Brevemente: se agrega sangre entera (400 μ L) a solución salina (600 μ L), con agitación constante, y se activa con 5 μ g de colágeno (Chronolog Corp.). La respuesta a la serotonina se obtiene agregando 5-HT (Sigma) para lograr una concentración final del 2,5 μ M. Resultados: Se analizan compuestos seleccionados para determinar su actividad contra la agregación plaquetaria después de una sola dosis de bolo oral. Se identifica la dosis que proporciona una máxima inhibición de la agregación plaquetaria amplificada por 5-HT y se usa para la comparación. Ciertos compuestos demostraron una inhibición significativa de la agregación plaquetaria producida por colágeno y amplificada por 5-HT, a concentraciones entre 0,1 mg/kg y 5 mg/kg.

EJEMPLO 12

Ensayo in vivo de trombosis, sangrado, agregación y PK en rata

Formación de trombosis y tiempo de sangrado:

Este modelo mide concomitantemente la formación de un trombo, el tiempo de sangrado, la agregación plaquetaria y la exposición a medicamento, en una sola rata tratada con una dosis in vivo. Los compuestos de prueba se administran a ratas macho (peso: 250-350 g) por inyección peritoneal a diversas concentraciones, según la potencia del compuesto, entre 1 mpk y 100 mpk. Los animales se anestesian con Nembutal aproximadamente 30 min después de la dosis. En el animal completamente anestesiado y con técnicas quirúrgicas aprobadas, se aísla la arteria femoral derecha en dos secciones diferentes de una longitud de unos 4-6 mm, siendo una zona para colocar una sonda y la otra para colocar un parche de cloruro férrico. Se deja que la arteria se estabilice para permitir la recuperación de la cirugía. Durante la estabilización, el animal se intuba y se coloca en un ventilador (Harvard Apparatus, Inc.) a 75 carreras/min con un volumen de 2,5 cm cúbicos. Después de la intubación y la estabilización, se coloca una sonda microarterial (Transonic Systems, Inc) en la arteria femoral distal aislada. Estando la sonda colocada, el flujo se controla con un sistema de registro Powerlab (AD Instruments) para vigilar la velocidad del flujo pulsátil. Se coloca un pedacito de papel filtro remojado con cloruro férrico al 30% en la zona de la arteria más alejada de la sonda, durante 10 min. Unos 5 min después de colocar el parche de cloruro férrico, se extirpa la punta de la cola (3 mm finales) de la rata. La cola se coloca en un vial de vidrio con solución salina a 37 °C y se registra cuánto tiempo demora para que deje de sangrar. Después de quitar el parche de cloruro férrico, se registra el flujo hasta que se ocluya la arteria y se registra el tiempo necesario para producirse la oclusión.

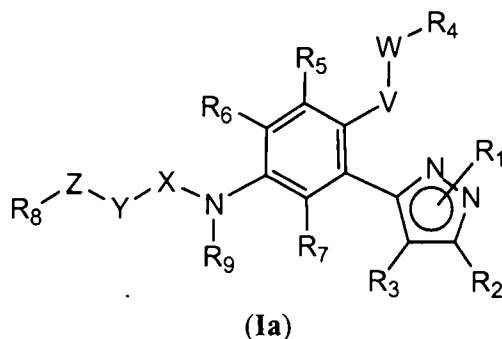
Agregación de sangre entera y PK:

Después de medir el sangrado y el tiempo para lograr la oclusión, se extraen 5 mL de sangre para el análisis de agregación ex vivo, mediante punción cardíaca en heparina (5 U/mL). Se colocan 500 μ L de sangre en un tubo Vacutainer separado para el análisis PK (concentración plasmática del medicamento). Los estudios de agregación ex vivo se hacen en un "aggregometer" (Chronolog Corp.) para sangre entera. Brevemente: se agrega sangre entera (400 μ L) a solución salina (600 μ L) con agitación constante y se activa con 2,55 μ g de colágeno (Chronolog Corp.). La respuesta a la serotonina se obtiene agregando 5-HT (Sigma) hasta una concentración final de 2,5 μ M. Resultados: Los compuestos de prueba o los compuestos de referencia con niveles aceptables de unión a los receptores 5-HT_{2A} de rata se evalúan para determinar los efectos sobre la formación de trombos, sangrado y actividad plaquetaria en un solo modelo. Esto permite una demostración más exacta de la separación de los efectos del compuesto de prueba sobre la formación de trombos mediada por plaquetas y de los efectos sobre el sangrado. Por ejemplo, la DE_{50} generada para el Compuesto 5 para el tiempo necesario para lograr la oclusión y el tiempo de sangrado en este modelo indicó que había una separación de aproximadamente 7 veces (escala logarítmica) en este índice terapéutico.

Las personas versadas en la materia reconocerán que se pueden hacer diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y variaciones a los ejemplos ilustrativos presentados en este documento sin alejarse del espíritu de la invención y que por lo tanto se les considera dentro del alcance de la invención. Todos los documentos a los cuales se ha hecho referencia en este documento, incluidas las publicaciones impresas, las solicitudes de patente provisionales y regulares, entre otros, se incorporan por referencia al presente documento en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de la fórmula (Ia):



y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde:

V es O;

W es alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: alquil C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄, carboxi, ciano, haloalquil C₁₋₃, halógeno y oxo; o W está ausente;

X es C(=O), C(=S) o está ausente;

Y es O, NR₁₁ o está ausente;

Z es alquileo C₁₋₄ o cicloalquileo C₃₋₆, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄, carboxi, ciano, haloalquilo C₁₋₃, halógeno, hidroxil y oxo; o Z está ausente;

R₁ se selecciona a partir de: H, alquil C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y cicloalquil C₃₋₇;

R₂ se selecciona a partir de: H, acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquinil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, alquilsulfinil C₁₋₆, alquilsulfonyl C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilureil C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₈, dialquilsulfonamida C₂₋₈, halógeno, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, haloalquilsulfinil C₁₋₆, haloalquilsulfonyl C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, hidroxil, tiol, nitro y sulfonamida;

R₃ se selecciona a partir de: H, alquenil C₂₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquinil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₈, halógeno, heteroaril y fenil;

en donde cada uno de dichos grupos alquenil C₂₋₆, alquil C₁₋₆, alquinil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇, heteroaril y fenil está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alquenil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₈, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquinil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinil C₁₋₄, alquilsulfonyl C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilureil C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₆, dialquilcarboxamida C₂₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, haloalquilsulfinil C₁₋₄, haloalquilsulfonyl C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, hidroxil, nitro y sulfonamida;

R_4 es heterobíciclico, heterocíclico, o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-12} , alquenil C_{2-6} , alcoxi C_{1-4} , alcoxicarbonilamino C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{2-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquil C_{1-6} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfinil C_{1-4} , alquilsulfonil C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquilureil C_{1-4} , amino, carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C_{3-6} , cicloalquilcarbonil C_{3-7} , dialquilcarboxamida C_{2-6} , formil, halógeno, haloalcoxi C_{1-4} , haloalquil C_{1-4} , haloalquilsulfinil C_{1-4} , haloalquilsulfonil C_{1-4} , haloalquiltio C_{1-4} , heteroaril, hidroxil, nitro, fenil y sulfonamida;

en donde dicho acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-12} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-4} , amino, carbo-alcoxi C_{1-6} y heteroaril está cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: alquil C_{1-6} , acil C_{1-5} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{2-8} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonil C_{1-4} , amino, carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C_{3-6} , halógeno, haloalcoxi C_{1-4} , haloalquil C_{1-4} , hidroxil y fenil;

R_5 , R_6 y R_7 se seleccionan cada uno independientemente a partir de: H, acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilsulfonamida C_{1-6} , alquilsulfinil C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilureil C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{2-8} , alquilimino C_{1-6} , carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C_{3-7} , dialquilcarboxamida C_{2-8} , dialquilsulfonamida C_{2-8} , halógeno, haloalcoxi C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , haloalquilsulfinil C_{1-6} , haloalquilsulfonil C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , heterocíclico, hidroxil, tiol, nitro, fenoxi y fenil;

R_8 es alquil C_{1-8} , alquenil C_{2-6} , aril, cicloalquil C_{3-7} o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilsulfonamida C_{1-6} , alquilsulfinil C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilureil C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{2-8} , alquilimino C_{1-6} , carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C_{3-7} , dialquilcarboxamida C_{2-8} , dialquilsulfonamida C_{2-8} , halógeno, haloalcoxi C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , haloalquilsulfinil C_{1-6} , haloalquilsulfonil C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , heterocíclico, hidroxil, tiol, nitro, fenoxi y fenil,

o dos sustituyentes adyacentes junto con dicho aril o dicho heteroaril forman un cicloalquil C_{5-7} que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F, Cl o Br;

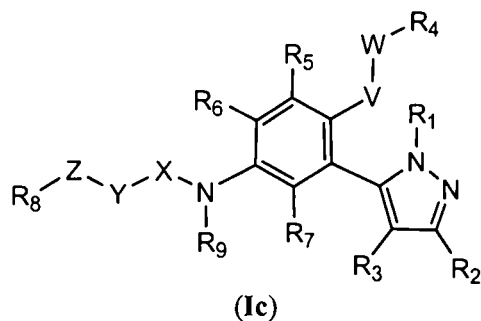
en donde dicho alquenil C_{2-6} , alquil C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , alquilimino C_{1-6} , dialquilamino C_{2-8} , heterocíclico y fenil está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-6} , alquenil C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilsulfonamida C_{1-6} , alquilsulfinil C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquilureil C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{2-8} , carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C_{3-7} ,

dialquilcarboxamida C_{2-8} , halógeno, haloalcoxi C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , haloalquilsulfinil C_{1-6} , haloalquilsulfonil C_{1-6} , haloalquiltio C_{1-6} , hidroxil, tiol y nitro; y

R_9 , R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente H o alquil C_{1-8} ;

siempre que R_4 sea un grupo diferente de un grupo oxiranil.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir de los compuestos que tienen la Fórmula (Ic), y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde W es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(=O)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2C(=O)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, o $-CH_2C(CH_3)_2-$.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde W está ausente.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X es $C(=O)$.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde X está ausente.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Y es NH, O o está ausente.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Z está ausente, o es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CF_2-$, $-C(CH_3)_2-$, 1,1-ciclopropil, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-C(=O)-$.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R_1 es $-CH_3$.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R_2 es H.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R_3 es H, F, Cl o Br.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R_4 es heterobicíclico, heterocíclico, o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-12} , alcoxycarbonilamino C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonyl C_{1-4} , alquiltiureil C_{1-4} , amino, carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, dialquilcarboxamida C_{2-6} , formil, halógeno, haloalquil C_{1-4} , heteroaril, hidroxil y fenil;

en donde dicho acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-12} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-4} , amino, carbo-alcoxi C_{1-6} y heteroaril está cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquil C_{1-6} , carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxi y fenil;

siempre que R_4 sea un grupo diferente de un grupo oxiranil.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R_4 se selecciona a partir de:

pirrolidin-1-il, pirrolidin-2-il, piperidin-1-il, piperidin-4-il, piperidin-3-il, morfolin-4-il, piperazin-1-il, piridin-3-il, piridin-2-il, piridin-4-il, azetidin-1-il, tiomorfolin-4-il, morfolin-2-il, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]hept-2-il, [1,4]oxazepan-4-il, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il, piperidin-2-il, azepan-1-il, pirrolidin-3-il, 3-oxo-piperazin-1-il, 7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il e imidazol-1-il,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: CH_3 , $C(=O)O-t$ -butil, $C(=O)OH$, $C(=O)OEt$, $NHC(=O)O-t$ -butil, OH , $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, OCH_3 , $CH_2C(=O)OH$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_3$, $C(=O)OCH_2$ -fenil, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$, F , fenil, $CH_2C(=O)OCH_3$, $S(=O)_2CH_3$, OCH_2 -fenil, CH_2 -fenil, $C(=O)NH_2$, CHO , $-NH_2$, $NHC(=O)CH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$, $NHS(=O)_2CH_3$, $-CF_3$, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il y $CH(CH_3)_2$.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R_5 , R_6 y R_7 son todos H .

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_8 es alquil C_{1-8} , alquenil C_{2-6} , aril, cicloalquil C_{3-7} o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} , ciano, halógeno, haloalcoxi C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} e hidroxil,

o dos substituyentes adyacentes junto con dicho aril o dicho heteroaril forman un cicloalquil C_{5-7} que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_8 se selecciona a partir de:

metil, *iso*-propil, *iso*-butil, *n*-propil, *n*-butil, 2-metil-propenil, fenil, naftalen-1-il, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, piridin-2-il, piridin-3-il, 1*H*-benzoimidazol-2-il, benzooxazol-2-il, benzotiazol-2-il, tiofen-2-il, furan-2-il, benzotiofen-2-il, tiazol-2-il, isoxazol-3-il, y piridin-4-il,

cada uno opcionalmente sustituido con substituyentes seleccionados independientemente a partir de: $C(=O)CH_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 , hidroxil, OCF_3 , y CN,

o dos substituyentes adyacentes junto con dicho fenil forman un cicloalquil C_5 que comprende 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_8 se selecciona a partir de:

4-cloro-fenil, 2,4-difluoro-fenil, 4-fluoro-fenil, 3-cloro-fenil, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il, 4-hidroxi-fenil, 4-cloro-2-hidroxi-fenil, fenil, 3-fluoro-fenil, 2-fluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 4-bromo-fenil, 4-metoxi-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 3,5-bis-trifluorometil-fenil, 2-fluoro-5-metil-fenil, 3-metoxi-fenil, 3-acetil-fenil, 4-metil-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 3,5-difluoro-fenil, 2,4-dicloro-fenil, 4-cloro-2-trifluorometil-fenil, 3,4-difluoro-fenil, 2,5-difluoro-fenil, 2,6-difluoro-fenil, naftalen-1-il, 4-trifluorometoxi-fenil, 3-ciano-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 4-cloro-2-fluoro-fenil, 2,3-difluoro-fenil, 2,4,5-trifluoro-fenil, 2,3,4-trifluoro-fenil, 3,4-dicloro-fenil, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenil, 5-fluoro-2-trifluorometil-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 3-metil-fenil, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenil, 4-cloro-3-fluoro-fenil, 3-fluoro-4-metil-fenil, 4-fluoro-3-metil-fenil, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenil, 3-cloro-4-fluoro-fenil, 2,6-dicloro-fenil, 4-ciano-fenil, 2,5-dicloro-fenil y benzo[1,3]dioxol-5-il.

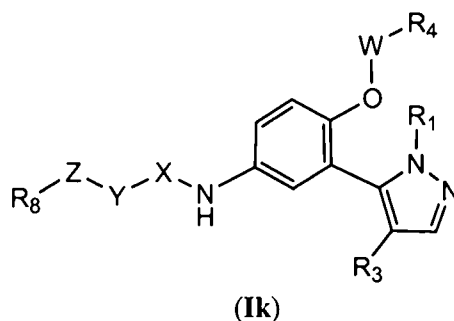
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_8 se selecciona a partir de:

metil, *iso*-propil, *iso*-butil, *n*-propil, *n*-butil, 2-metil-propenil, 3-metil-butil, ciclopropil, ciclobutil y ciclopentil.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_8 se selecciona a partir de:

piridin-3-il, 6-trifluorometil-piridin-3-il, 3-hidroxi-piridin-2-il, 6-metil-piridin-3-il, 6-hidroxi-piridin-3-il, 1*H*-benzoimidazol-2-il, benzooxazol-2-il, benzotiazol-2-il, tiofen-2-il, furan-2-il, 5-cloro-tiofen-2-il, benzotiofen-2-il, tiazol-2-il, 5-metil-isoxazol-3-il y piridin-4-il.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R_9 es H.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R_{11} es H.
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de los compuestos que tienen la Fórmula (Ik):



y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde:

W es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, o W está ausente;

X es $\text{C}(=\text{O})$ o está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 1,1-ciclopropil, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ o $-\text{C}(=\text{O})-$;

R_1 es alquil C_{1-6} ;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es heterobíciclico, heterocíclico, o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-12} , alcoxi C_{1-4} , alcoxicarbonilamino C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonyl C_{1-4} , alquileil C_{1-4} , amino, carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, dialquilcarboxamida C_{2-6} , formil, halógeno, haloalquil C_{1-4} , heteroaril, hidroxil y fenil;

en donde dicho acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-12} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-4} , amino, carbo-alcoxi C_{1-6} y heteroaril está cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: alquil C_{1-6} , carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxi y fenil; y

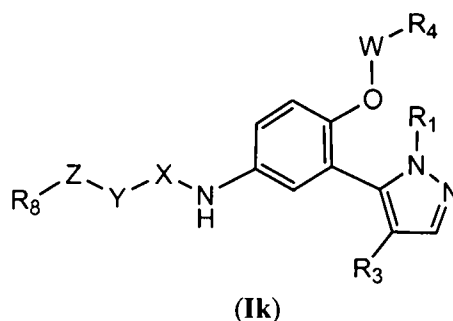
R_8 es alquil C_{1-8} , alquenil C_{2-6} , aril, cicloalquil C_{3-7} o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilsulfonyl C_{1-6} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{2-8} , alquilimino C_{1-6} , carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C_{3-7} , halógeno, haloalcoxi C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , heterocíclico, hidroxil, nitro y fenil,

o dos substituyentes adyacentes junto con dicho aril o dicho heteroaril forman un cicloalquil C_{5-7} que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F;

siempre que R_4 sea un grupo diferente de un grupo oxiranil.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de los compuestos que tiene la Fórmula (Ik):



y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde:

W es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(=O)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2C(=O)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$ o $-CH_2C(CH_3)_2-$, o W está ausente;

X es $C(=O)$ o está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

Z está ausente, o es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CF_2-$, $-C(CH_3)_2-$, 1,1-ciclopropil, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ o $-C(=O)-$;

R_1 es alquil C_{1-6} ;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es heterobíciclico, heterocíclico, o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con substituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-12} , alcoxi C_{1-4} , alcocarbonilamino C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonyl C_{1-4} , alquilylureil C_{1-4} , amino, carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxamida, carboxi, dialquilcarboxamida C_{2-6} , formil, halógeno, haloalquil C_{1-4} , heteroaril, hidroxil y fenil;

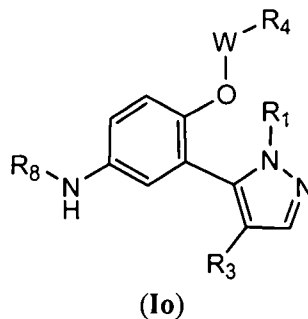
en donde dicho acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-12} , alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-4} , amino, carbo-alcoxi C_{1-6} y heteroaril está cada uno opcionalmente sustituido con substituyentes seleccionados independientemente a partir de: alquil C_{1-6} , carbo-alcoxi C_{1-6} , carboxi y fenil; y

R_8 se selecciona a partir de: 4-cloro-fenil, 2,4-difluoro-fenil, 4-fluoro-fenil, 3-cloro-fenil, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il, 4-hidroxi-fenil, 4-cloro-2-hidroxi-fenil, fenil, 3-fluoro-fenil, 2-fluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 4-bromo-fenil, 4-metoxi-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 3,5-bis-trifluorometil-fenil, 2-fluoro-5-metil-fenil, 3-metoxi-fenil, 3-acetil-fenil, 4-metil-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 3,5-difluoro-fenil, 2,4-dicloro-fenil, 4-cloro-2-trifluorometil-fenil, 3,4-difluoro-fenil, 2,5-difluoro-fenil, 2,6-difluoro-fenil, naftalen-1-il, 4-trifluorometoxi-fenil, 3-

ciano-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 4-cloro-2-fluoro-fenil, 2,3-difluoro-fenil, 2,4,5-trifluoro-fenil, 2,3,4-trifluoro-fenil, 3,4-dicloro-fenil, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenil, 5-fluoro-2-trifluorometil-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 3-metil-fenil, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenil, 4-cloro-3-fluoro-fenil, 3-fluoro-4-metil-fenil, 4-fluoro-3-metil-fenil, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenil, 3-cloro-4-fluoro-fenil, 2,6-dicloro-fenil, 4-ciano-fenil, 2,5-dicloro-fenil y benzo[1,3]dioxol-5-il;

siempre que R_4 sea un grupo diferente de un grupo oxiranil.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de los compuestos que tienen la Fórmula (Io):



y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde:

W es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2C(=O)-$;

R_1 es alquil C_{1-6} ;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es pirrolidin-1-il, pirrolidin-2-il, piperidin-1-il, piperidin-4-il, piperidin-3-il, morfolin-4-il, piperazin-1-il, piridin-3-il, piridin-2-il o piridin-4-il,

cada uno opcionalmente sustituido con substituyentes seleccionados independientemente a partir de: CH_3 , $C(=O)O-t$ -butil, $C(=O)OH$, $C(=O)OEt$, $NHC(=O)O-t$ -butil, OH , $C(=O)NHCH_2C(=O)OCH_3$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)NHCH_2C(=O)OH$, $NHC(=O)CH_2C(=O)OH$, $C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $OC(=O)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2C(=O)OCH_2CH_3$, OCH_3 , $CH_2C(=O)OH$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_3$ y $C(=O)OCH_2$ -fenil; y

R_8 se selecciona a partir de: 1*H*-benzoimidazol-2-il, benzooxazol-2-il y benzotiazol-2-il.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de los siguientes compuestos, y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(A1) 1-[3-(4-bromo-2-metil-2*H*-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 1);

(A2) N-(3-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil) ciclopropanocarboxamida (Compuesto 271);

- (A3) N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-fluoro-benzamida (Compuesto 637);
- (A4) N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida (Compuesto 559);
- (A5) 1-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-3-(3-clorofenil)urea (Compuesto 231);
- (A6) 1-(4-cloro-bencil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea (Compuesto 666);
- (A7) 3-cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 512);
- (A8) 3-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 487);
- (A9) 1-{3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 298);
- (A10) 1-[4-[2-(7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(3-trifluorometil-bencil)-urea (Compuesto 710);
- (A11) 1-[4-[2-(7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-bencil)-urea (Compuesto 734);
- (A12) 4-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 280);
- (A13) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 282);
- (A14) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 435);
- (A15) N-[4-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-fluoro-3-metil-benzamida (Compuesto 546);
- (A16) 4-fluoro-3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 547);
- (A17) N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3, 4-difluoro-benzamida (Compuesto 579);
- (A18) N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3, 4-difluoro-benzamida (Compuesto 585);
- (A19) N-[4-[2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 586);
- (A20) 3-fluoro-N-[4-[2-(4-formil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 752);
- (A21) N-[4-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 755);

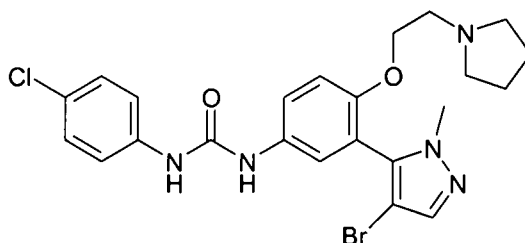
- (A22) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-fenil-acetamida (Compuesto 762);
- (A23) 2-(3-fluoro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 766);
- (A24) 2-(3-cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 767);
- (A25) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 768);
- (A26) 2-(3-metoxi-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 769);
- (A27) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-m-tolil-acetamida (Compuesto 770);
- (A28) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-p-tolil-acetamida (Compuesto 771);
- (A29) 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 772);
- (A30) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 794);
- (A31) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-tiofen-2-il-acetamida (Compuesto 795);
- (A32) 1-[4-(2-azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 86);
- (A33) 1-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 267);
- (A34) N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-metil-butiramida (Compuesto 326);
- (A35) benzooxazol-2-il-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (Compuesto 199);
- (A36) [3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (Compuesto 333);
- (A37) 3,4-difluoro-N-[4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 459);
- (A38) N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-3-metil-benzamida (Compuesto 745);
- (A39) 1-(2-fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea (Compuesto 65);
- (A40) N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 455);

- (A41) [3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (Compuesto 310);
- (A42) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 343);
- (A43) N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-fluoro-benzamida (Compuesto 475);
- (A44) 3-cloro-4-fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 538);
- (A45) N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-il)-etoxi]-fenil]-4-fluoro-benzamida (Compuesto 396);
- (A46) N-[4-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 660);
- (A47) N-[4-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 778);
- (A48) 3-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 729);
- (A49) 3-metoxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 733);
- (A50) 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 5);
- (A51) 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 145);
- (A52) 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (Compuesto 219);
- (A53) Éster isopropilo del ácido [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico (Compuesto 352);
- (A54) N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 568);
- (A55) N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 606);
- (A56) Éster isopropilo del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico (Compuesto 214);
- (A57) Éster isopropilo del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico (Compuesto 215);
- (A58) N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 527);
- (A59) 2,4-difluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 281);

(A60) 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 16); y

(A61) N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-acetamida (Compuesto 269).

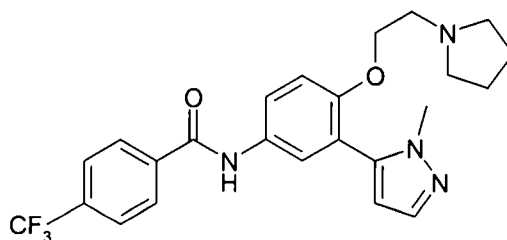
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



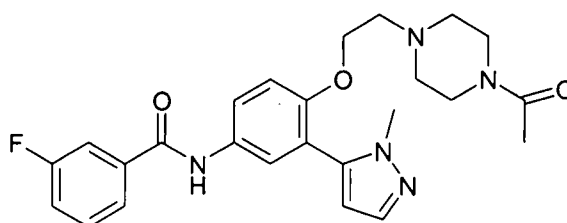
27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(A2) N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil) ciclopropanocarboxamida (Compuesto 271).

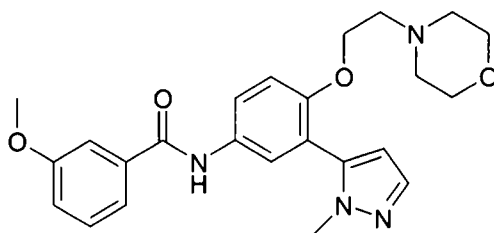
28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



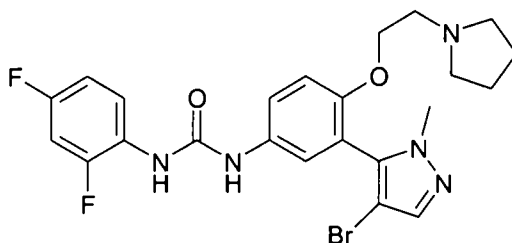
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



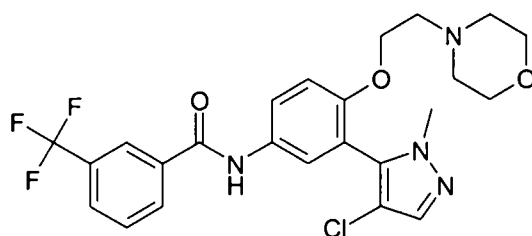
30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



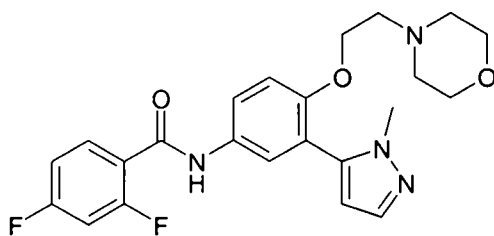
31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



32. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



33. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



34. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:
(A60) 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 16).
35. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:
(A61) N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-2-(4-cloro-fenil)-acetamida (Compuesto 269).
36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y un portador farmacéuticamente aceptable.
37. Un proceso para preparar una composición que comprende ³mezclar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y un portador farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	07 52 699
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	5

17087

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☒
		Cap. II	☐

No. Solicitud Internacional PCT/US2005/041726
Fecha de Presentación Internacional 17/Noviembre/2005

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 442 a 524	25/Mayo/2007
Reivindicaciones:	Folios 525 a 538	25/Mayo/2007
Prioridad:	US60629774	19/Noviembre/2004
	US60647639	26/Enero/2005
	US60658384	02/Marzo/2005
	US60713384	01/Septiembre/2005
	US60733165	04/Noviembre/2005

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:
Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).
Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

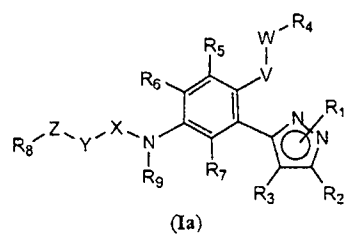
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: " de 3 fenil pirazol como moduladores del receptor 5HT2A de la serotonina, útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con este"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de sintetizar derivados de 3 fenil pirazol, útiles como moduladores de la actividad de receptor 5HT2A de la serotonina.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos

de formula I, las composiciones farmacéuticas y los procesos para preparar dichas composiciones.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D231/12; C07D231/16; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa dado que los términos “sal”, “hidratos” y “solvatos” no especifican con exactitud los compuestos a los cuales se refiere. Se sugiere aclarar cuáles son los compuestos en forma de sales, hidratos y solvatos que desea reivindicar.

La reivindicación 1 no es clara ya que existen expresiones generales en R4, R6, R7 y R8 como heterobiciclo, heteroarilo y heteroaril que deben ser definidas en términos de las especies químicas

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 19 de Noviembre de 2004

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2004058722	Diarylamine and arylheteroarylamine pyrazole derivatives as modulators of 5ht2a	15/Julio /2004

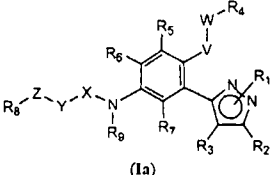
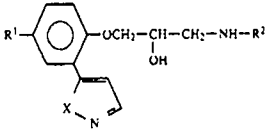
D1:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=9824785A1&KC=A1&FT=D&date=19980611&DB=EPODOC&locale=en_EP. El documento D1 divulga (Resumen) derivados de arilamina y pirazol heteroarilamina, útiles como moduladores de la actividad de receptor 5HT2A de la serotonina, demostrando su actividad en terminos de IC50 (Pag 71/72, ejemplo 11)

6. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de formula I

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Compuesto de formula I:  (Ia)	
N-X-Y-Z-R8	R1 corresponde arilo o heteroarilo
V es O	No lo describe
W es C1-4 alquilenos opcionalmente sustituido	No lo describe
X es C (= O), C (= S) o ausente	Corresponde a C (= O)
Y es O, NR11 o ausentes	No lo describe
Z es alquilenos C1-4, o cicloalquilenos C3-6, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes	Corresponde a R2 que es alquilenos C1-4, o cicloalquilenos C3-6
R1, R2 y R3 es H	Corresponde a Hidrogeno
R4 es heterociclicos heterobiciclico, o heteroarilo	No lo describe
R5, R6 y R7 es H	Corresponde a Hidrogeno
R8 es C1-8 alquilo, C2-6 alquilenos, arilo, cicloalquilo C3-7, o heteroarilo	No lo describe

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga (Abstract) derivados de arilamina y pirazol heteroarilamina, útiles como moduladores de la actividad de receptor 5HT2A de la serotonina, demostrando su actividad en términos de IC50 (Pág. 71/72, ejemplo 11).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos de D1 consiste en la inclusión de los radicales V,W unido a R4 y el grupo R8 .

No hay evidencia de un efecto técnico inesperado derivado de incluir los radicales V,W;R4 y R8, ya que aunque presenta el protocolo para realizar la prueba de acumulación de fosfato de inositol, no presenta ninguna clase de resultados con los compuestos de la invención. Además aunque D1 presenta diferencias estructurales ,tanto a la molécula de D1 como a la molécula de la invención se les atribuye la misma actividad por lo que no hay evidencia de un efecto técnico inesperado con las diferencias estructurales que se pretenden reivindicar.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, realizaría modificaciones sobre las posiciones 5 y 2 del anillo de arilo del compuesto de D1 obteniendo estructuras con actividad similar.

La reivindicación 36 consiste en un proceso para preparar una composición farmacéutica

Comparación de las características técnicas esenciales , con las del estado de la Técnica:	
Características esenciales	D1
Composición Farmacéutica	Si lo describe (reivindicación 5. pag 53)
Contiene compuesto de acuerdo a la reivindicación 1	No lo describe
Un compuesto con un portador farmaceuticamente aceptable	Si lo Describe (reivindicación 5. pág. 53)

El documento D1 , considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 36 divulga (Resumen) una composición farmacéutica que contiene derivados de arilamina y pirazol con un portador farmacéuticamente aceptable (reivindicación 5, pág. 53), útil como modulador de la actividad del receptor 5HT2A de la serotonina.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 27 y la composición de D1 consiste en la inclusión de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

No hay evidencia de un efecto técnico inesperado derivado de incluir un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver es: como modificar los derivados de arilamina y pirazol conocidos en D1 para obtener composiciones alternativas útiles como moduladores de la actividad de receptor 5HTA.

D1 describe una manera de solucionar el problema técnico, mediante compuestos derivados de arilamina útiles como moduladores de la actividad de receptor 5HTA. (Pág. 71/72, ejemplo 11).

En consecuencia, al no existir un efecto técnico inesperado derivado de la inclusión de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 en la composición farmacéutica, se considera que no se resolvió el problema técnico objetivo, por lo cual no hay nivel inventivo y se considera Obvio.

En cuanto a la reivindicación 37 de proceso es pertinente señalar que corresponde a una de las operaciones unitarias convencionales en ciencias farmacéuticas que no aporta ningún conocimiento adicional al estado de la técnica

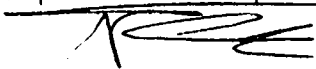
6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2004058722	1-37	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
28 OCT. 2011

Elaborado por: Johanna García 
Revisado por: Consuelo Leguizamón 