



Organizacion CSA Ltda

Superintendencia de Industria y Comercio
PERINTENDENCIA

112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-52699

EXPEDIENTE N°

TÍTULO "DERIVADOS DE 3-FENIL-PIRAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT_{2A}

DE LA SEROTONINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON

ESTE"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 231/16 ;

A61K 31/4155;

A61P 29/00

71. SOLICITANTE ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 2, MAYO 2007

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-052699-00000-0000

Fecha: 2007-05-25 16:56:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 223

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**
Dirección: 6166 Nancy Ridge Drive San Diego, California 92121, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: TEEGARDEN, Bradley; XIONG, Yifeng; STRAH-PLEYNET, Sonja; JAYACUMAR, Honnappa; DOSA, Peter I.; FEICHTINGER Konrad; CASPER, Martin; LEHMANN, Juerg; JONES, Robert M. y UNETT, David J.
Dirección: 11933 Windom Peak Way, San Diego, California 92131; 5036 Pearlman Way, San Diego, California 92130; 12542 Darkwood Road, San Diego, California 92129; 5555 Porter Creek Road, San Diego, California 92130; 8458 Summerdale Road, Apt. B, San Diego, California 92126; 3533 6th Avenue, Apt. 3, San Diego, California 92103; 6341 Peach Way, San Diego, California 92130; 9840 La Tortola Court, San Diego, California, 92129; 10937 Corte Luz Del Sol, San Diego, California 92130 y 11422 Cypress Terrace Place, San Diego, California 92131.
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/041726

Fecha: 17/11/05

Publicación Internacional No. WO 2006/055734 A3

Fecha: 26/05/06

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 3-FENIL-PIRAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT_{2A} DE LA SEROTONINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ÉSTE"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 231/16; A61K 31/4155; A61P 29/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

19/11/04

60/629,774

US

26/01/05

60/647,639

US

02/03/05

60/658,384

US

01/09/05

60/713,384

US

04/11/05

60/733,165

⑨

Comprobante de Pago No. 07-31,523

Fecha: 18-04-07

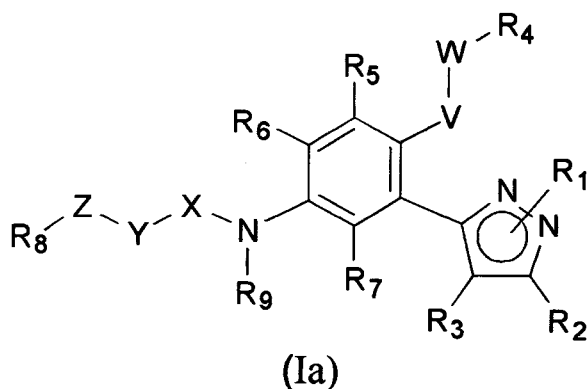
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Opinión Escrita con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 31,523
FECHA : ABRIL 18 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-052699- -00000-0000

Fecha: 2007-05-25 16:56:06 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64016227	18/04/2007	9,038,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

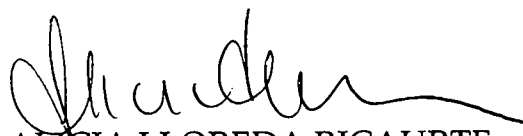
SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-22-617
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Individual), (en blanco) documento también escrito en inglés y en español.

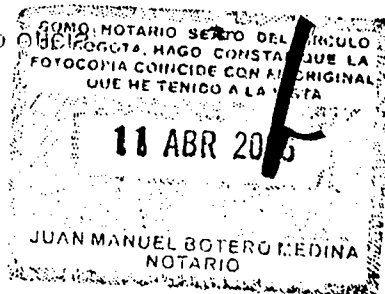
RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.

Estado de California)
) ss.
Condado de San Diego)

El 9 de septiembre de 2004, ante mí, Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público compareció personalmente Steven W. Spector

☒ a quien conozco personalmente – ☐ me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento y reconoció ante mí que él ejecutó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo, ejecutó el instrumento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL coloqué mi firma y sello



Cynthia Marie Mc Clure
Comisión # 1474399
Notario Público - California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 4 de marzo de 2006

(firma: ilegible)

Firma del Notario Público

-----SECCION OPCIONAL-----

ESTE CERTIFICADO DEBE ADJUNTARSE AL DOCUMENTO DESCRITO A LA DERECHA:

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO	Poder
NUMERO DE PAGINAS	2
FECHA DEL DOCUMENTO	9 de septiembre de 2004

Aunque la información que se solicita acá no se requiere por ley, podría evitar la adhesión fraudulenta de esta forma.

SIGNATARIOS FUERA DE LOS NOMBRADOS ninguno

-----SECCION OPCIONAL-----

COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO

Aunque los estatutos no exigen que el Notario llene la información que aparece a continuación, hacerlo puede ser valioso para las personas que dependen del documento.

☐ Individuo

☒ Funcionario(s) Corporativo

Vicepresidente Asesor General & Secretario

Cargo(s):

☐ Socio(s) ☐ Limitado

☐ General

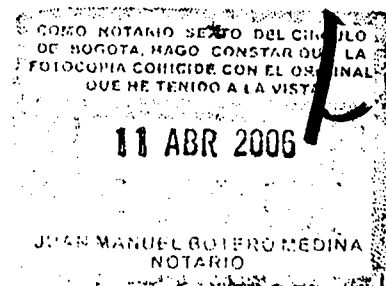
☐ Apoderado

☐ Fiduciario

☐ Guardián/Conservador

☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de:



Nombre de la Persona(s) o Entidad(es)

Arena Pharmaceuticals, Inc.

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Cynthia Marie Mc Clure
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público, Estado de California

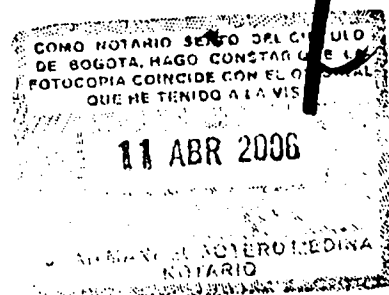
CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 24 de septiembre de 2004
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 210029
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
Kevin Shelley
Secretario de Estado
POR: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



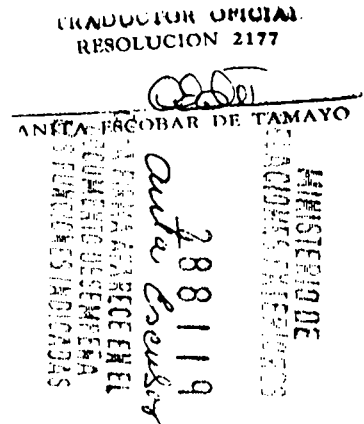
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

NOV 23 P 12:34
Jefe de Delegaciones
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, D.C.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado
5. en Dover, Delaware
6. el día 10 de noviembre, A.D. de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0239565
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina del Secretario de Estado
- Secretario de Estado

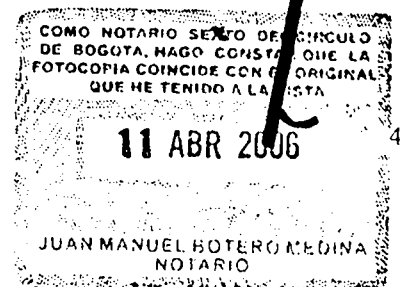


NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

NOV 23 P 12:44

[Firma]

JOSE DELICATIZACIONES
L. 1001A D.C.



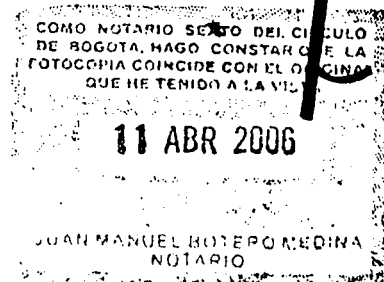
YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA ONCE DE JUNIO, A.D. DE 2002, A LAS 4:30 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

2742268
040811183

AUTENTICACION: 3468490
FECHA: 11-10-04



5

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIO DE ESTADO
DIVISION DE CORPORACIONES
REGISTRADO 04:30 PM 06/11/2002
020375475 - 2742268

QUINTO CERTIFICADO DE INCORPORACION ENMENDADO
Y EXPRESADO DE NUEVO DE
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

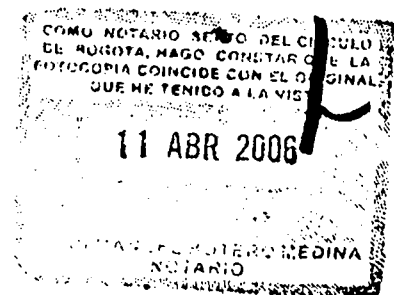
Arena Pharmaceuticals, Inc., una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, mediante el presente certifica lo siguiente:

1. El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. fue incorporada originalmente bajo el mismo nombre y el Certificado de Incorporación original de la corporación fue presentado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 14 de abril de 1997. El Certificado de Incorporación fue enmendado y expresado de nuevo el 26 de junio de 1997, el 26 de noviembre de 1999 y el 1 de agosto de 2000.

2. Según las Secciones 242 Y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo expresa de nuevo e integra y además enmienda las disposiciones del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo de esta corporación.

3. El texto del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo según se enmienda o complementa por el presente y además se enmienda para que lea en su totalidad así:

ARTICULO I.



El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. (la "Corporación").

ARTICULO II.

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
Condado de New Castle

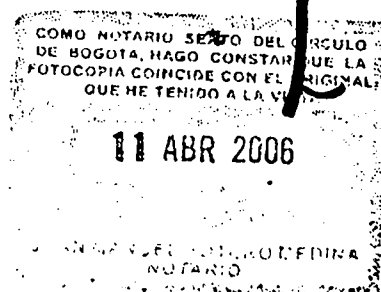
El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

ARTICULO III.

El objetivo de la Corporación es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para lo cual una corporación se pueda organizar bajo la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

ARTICULO IV.

A. Esta Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Comunes" y "Acciones Privilegiadas". El número total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es Setenta y Cinco Millones (75.000.000) de acciones, Sesenta y Siete Millones Quinientos Mil (67.500.000) acciones las cuales serán Acciones

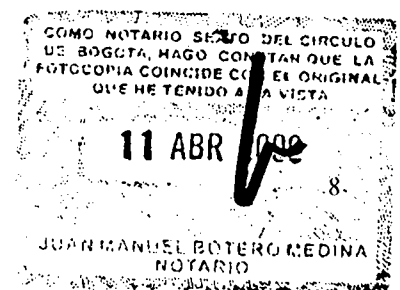


Comunes (las "Acciones Comunes") y Siete Millones QuinientAs Mil (7.500.000) acciones que serán Acciones Privilegiadas (las "Acciones Privilegiadas"). Las Acciones Privilegiadas tendrán un valor a la par de \$.0001 por acción y las Acciones Comunes tendrán un valor a la par de \$0.001 por acción.

B. El número de acciones autorizadas de las Acciones Comunes puede aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de las Acciones Comunes entonces en manos del público) por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría de las acciones de la Corporación.

C. Las Acciones Privilegiadas pueden ser emitidas de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, dentro de las limitaciones y restricciones expresadas en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, para fijar o alterar los derechos de los dividendos, la tasa de dividendos, los derechos de conversión, los derechos de votación, los derechos y términos de redención (incluyendo las provisiones del fondo de amortización), el precio o precios de redención, las preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Privilegiada y el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series y la designación de las mismas; o de cualquiera de ellas; y aumentar o reducir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie sea así reducido, las acciones que constituyen dicha reducción recuperarán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

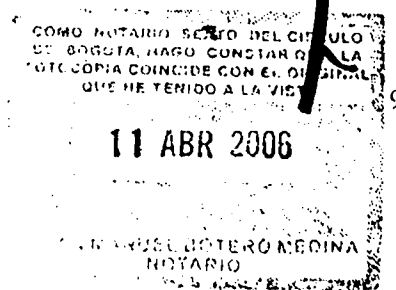
ARTICULO V.



La Compañía indemnizará, hasta donde sea permitido por la Sección 145 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, según la misma sea enmendada y complementada, a cualquiera y todas las personas que tenga el poder de indemnizar bajo dicha Sección de y contra cualquiera y todos los gastos, responsabilidades u otros asuntos a que hace referencia o cubiertos por dicha Sección. Dicha indemnización será obligatoria y no discriminatoria.

La Compañía anticipará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware todos los costos y gastos (incluyendo, sin limitación, los honorarios y gastos de apoderado) incurridos por cualquier director o funcionario dentro de los 15 días de presentación de los mismos a la Compañía, respecto de una o más acciones, pleitos o procedimientos, ya sea civiles, criminales, administrativos o investigativos, mientras la Compañía reciba del director o funcionario una garantía no asegurada para pagar de nuevo dichos gastos si fuese determinado finalmente que dicho director o funcionario no tiene derecho a ser indemnizado por la Compañía bajo la Ley General de Corporaciones de Delaware. Dicha obligación de anticipar costos y gastos será obligatoria y no discriminatoria e incluirá, sin limitación, costos y gastos incurridos para afirmar defensas afirmativas y contrareivindicaciones. Dicha garantía para pagar de nuevo puede, si fuese primero solicitado por escrito por parte del director o funcionario que aplique, estar en nombre de (en lugar de por) dicho director o funcionario, siempre y cuando que en dicho caso la Compañía tenga el derecho de aprobar a la parte que hace dicha garantía.

La indemnización y anticipo de gastos proporcionados por el presente no se considerará exclusivo de cualquier otro derecho al cual aquellos indemnizados o con derecho de anticipar gastos tengan derecho bajo cualquier estatuto, acuerdo, voto de accionistas o directores desinteresados o de otro modo, tanto en cuanto a acción de su carácter oficial y en cuanto a acción en otra capacidad mientras tiene



ese cargo y continuará en cuanto a la persona que ha dejado de ser un director, funcionario, empleado o agente y entrará en vigencia para el beneficio de los herederos, ejecutores y administradores de dicha persona.

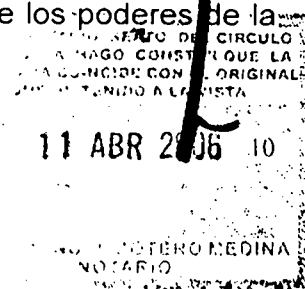
ARTICULO VI.

A. Un director de la Corporación no será responsable personalmente ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por incumplimiento de deber fiduciario como director, excepto por responsabilidad (i) por cualquier incumplimiento del deber de lealtad como director para con la Corporación o sus accionistas, (ii) por actos u omisiones no de buena fe o que comprendan mala conducta intencional o una violación conocida de la ley, (iii) bajo la Sección 174 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, o (iv) por cualquier transacción de la cual el director derivó un beneficio personal inadecuado. Si la Ley General de Corporaciones de Delaware se enmienda después de su aprobación por los accionistas de este Artículo para autorizar acción corporativa que además elimine o limite la obligación personal de los directores, entonces la obligación de un director se eliminará o limitará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware, según se enmiende.

B. Cualquier revocación o modificación de este Artículo VI únicamente será esperado y no afectará los derechos bajo este Artículo VI vigente en el momento de la supuesta ocurrencia de una acción u omisión para actuar que dé origen a la responsabilidad.

ARTICULO VII.

Para el manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación y en definición, limitación y regulación adicional de los poderes de la



Corporación, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según sea el caso, se dispone además que:

A. El manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación será fijado en su Junta Directiva. El número de directores que constituirá toda la Junta Directiva será fijado por la Junta Directiva de la manera provista por los Estatutos.

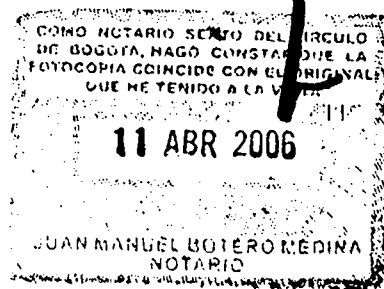
B. La Junta Directiva hará, enmendará, complementará o revocará los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen cualquier Estatuto adoptado por la Junta Directiva por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público del capital social de la Corporación; y siempre y cuando además que ninguna enmienda o complemento a los Estatutos adoptados por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con ninguna enmienda o complemento así adoptado por los accionistas.

C. Los directores de la Corporación no tienen que ser elegidos por balota escrita a menos que los Estatutos así lo dispongan.

ARTICULO VIII.

Ninguna acción que haya que tomar o que pueda ser tomada en una asamblea anual o especial de accionistas de la Corporación puede ser tomada sin una asamblea, y el poder de los accionistas para consentir por escrito, sin una asamblea, en cuanto a la toma de una acción se niega específicamente.

4. Este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo ha sido debidamente aprobado por la Junta Directiva de esta Corporación y se adopta



debidamente de acuerdo con la Sección 242 y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo ha sido firmado por el Presidente, su funcionario autorizado, este día 11 de junio de 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Por: (firma: ilegible)

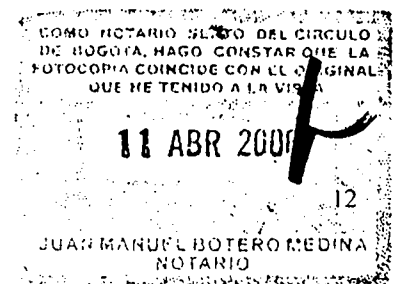
Nombre: Jack Lief

Cargo: Presidente y Funcionario Ejecutivo Principal

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Los abajo firmados,

Arena Pharmaceuticals, Inc.
Organizada y existente bajo las
leyes del estado de Delaware, Estados
Unidos de America.

con domicilio en
6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designare, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeron conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los tribunales,
quedan facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las
demás facultades que resulten necesarias, y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado

919104

The undersigned,

Arena Pharmaceuticals, Inc.
A Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United State of
America.

domiciled at

6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA
and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia,
with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth
Floor, our true and legal representatives in Bogotá,
with power to receive notifications and to appoint
judicial or extrajudicial agents, so as to comply with
paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

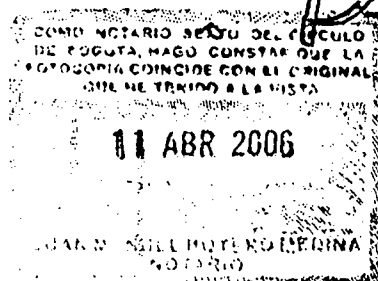
Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps for the said end; to file petitions,
declarations, claims, recourses and withdrawals, to
draw up specifications; to file amendments, to limit
the scope of applications, file oppositions; file
cancellations total or partially waive registrations; to
pay all installments and effect all other payments
prescribed by law; to receive proper receipts, to
comply with all other requirements and, in short, to
take all those measures which they may deem fit for
the protection of our interests; and in case of
opposition, where the proceedings be passed over to
the courts, we authorize said agents to act on our
behalf, as complainants as well as defendants, before
the competent judges, with full powers to make
arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to
collect, to appeal and, in short, with all such further
powers as may be required, and we hereby declare
from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

SE 4. 5

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by CYNTHIA MARIE MC CLURE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of CYNTHIA MARIE MC CLURE, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

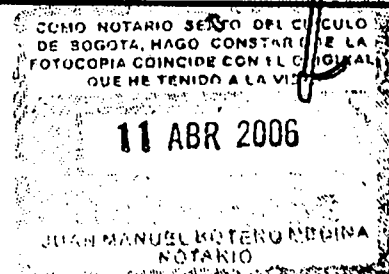
5. *At Sacramento, California*
6. *the 24th day of September 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 210029*
9. *Seal/Stamp:*

10. Signature



Kevin Shelley
KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY *[Signature]*



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América

Estado de {ss

Condado de

Hoy de

de 200 , compareció
a quien conozco yde quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de

la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de , Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Condado deEstado de , Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
Estados Unidos de América;que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en

Estado de , con fecha

y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America

State of {ss

County of

On this day of

personally

came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
ofthe company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of , United States
of America, domiciled at the City of
County of , State ofUnited States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of , United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney; that the seal affixed hereunto
by the deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of , under date ofand hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

No. 5193

State of CALIFORNIA

County of SAN DIEGO

On Sept. 9, 2004 before me, Cynthia Marie McClure Notary Public

NAME, TITLE OF OFFICER - E.G., "JANE DOE, NOTARY PUBLIC"

personally appeared Steven W. Spector

NAME(S) OF SIGNER(S)

☒ personally known to me - OR - ☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person(s) whose name(s) is/are
subscribed to the within instrument and ac-
knowledgeed to me that he/she/they executed
the same in his/her/their authorized
capacity(ies), and that by his/her/their
signature(s) on the instrument the person(s),
or the entity upon behalf of which the
person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

SIGNATURE OF NOTARY

OPTIONAL SECTION

CAPACITY CLAIMED BY SIGNER

Though statute does not require the Notary to
fill in the data below, doing so may prove
invaluable to persons relying on the document.☐ INDIVIDUAL☒ CORPORATE OFFICER(S)Vice President General Counsel
Secretary TITLE(S)☐ PARTNER(S)☐ LIMITED☐ GENERAL☐ ATTORNEY-IN-FACT☐ TRUSTEE(S)☐ GUARDIAN/CONSERVATOR☐ OTHER: _____

SIGNER IS REPRESENTING:

NAME OF PERSON(S) OR ENTITY(IES)

Arenas Pharmaceuticals
Inc.THIS CERTIFICATE MUST BE ATTACHED TO
THE DOCUMENT DESCRIBED AT RIGHT:Though the data requested here is not required by law,
it could prevent fraudulent reattachment of this form.

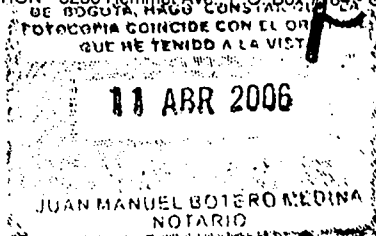
OPTIONAL SECTION

TITLE OR TYPE OF DOCUMENT Power of Attorney

NUMBER OF PAGES 2

DATE OF DOCUMENT September 9, 2004

SIGNER(S) OTHER THAN NAMED ABOVE none



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

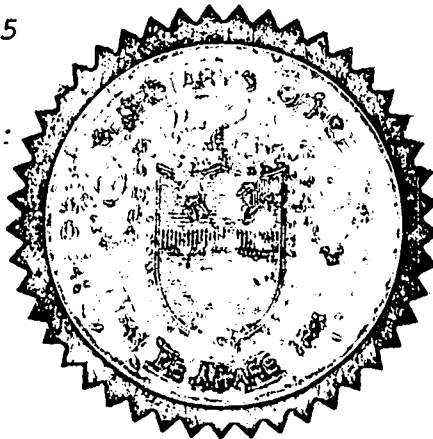
5. at Dover, Delaware

6. the tenth day of November, A.D. 2004

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0239565

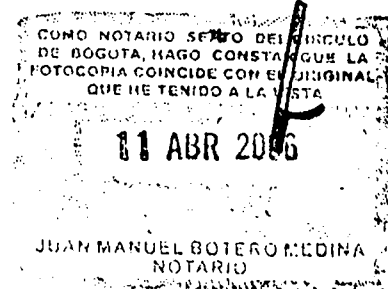
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Harriet Smith Windsor

Secretary of State

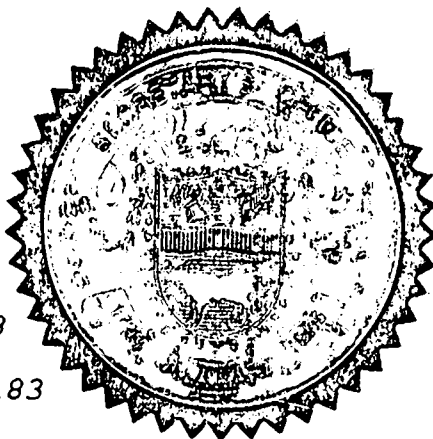


Delaware

PAGE 1

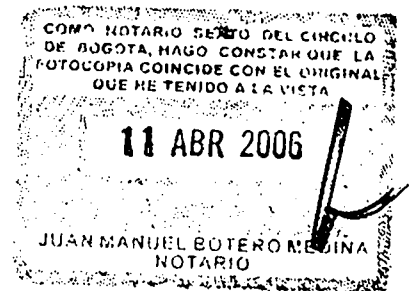
The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE ELEVENTH DAY OF JUNE, A.D. 2002, AT 4:30 O'CLOCK P.M.



2742268

040811183



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 3468490

DATE: 11-10-04

FIFTH AMENDED AND RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION OF
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 04:30 PM 06/11/2002
020375475 - 2742268

Arena Pharmaceuticals, Inc., a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, hereby certifies as follows:

1. The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. was originally incorporated under the same name, and the original Certificate of Incorporation of the corporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on April 14, 1997. The Certificate of Incorporation was amended and restated on June 26, 1997, November 26, 1997, January 29, 1999, and August 1, 2000.

2. Pursuant to Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation restates and integrates and further amends the provisions of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation.

3. The text of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation as heretofore amended or supplemented is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

ARTICLE I.

The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. (the "Corporation").

ARTICLE II.

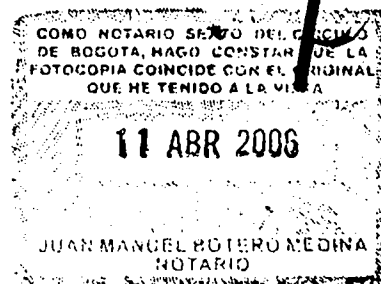
The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
County of New Castle

The name of the Corporation's registered agent at said address is the Corporation Service Company.

ARTICLE III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a corporation may be organized under the General Corporation Law of the State of



Delaware.

ARTICLE IV.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is Seventy Five Million (75,000,000) shares, Sixty-Seven Million Five Hundred Thousand (67,500,000) shares of which shall be Common Stock (the "Common Stock") and Seven Million, Five Hundred Thousand (7,500,000) shares of which shall be Preferred Stock (the "Preferred Stock"). The Preferred Stock shall have a par value of \$.0001 per share and the Common Stock shall have a par value of \$.0001 per share.

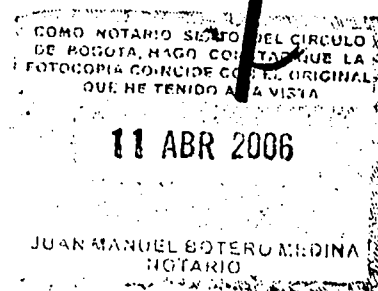
B. The number of authorized shares of Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares of Common Stock then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of the Corporation.

C. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, within the limitations and restrictions stated in this Restated Certificate of Incorporation, to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), the redemption price or prices, the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them; and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status which they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

ARTICLE V.

The Company shall, to the fullest extent permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, as the same may be amended and supplemented, indemnify any and all persons whom it shall have power to indemnify under said Section from and against any and all of the expenses, liabilities or other matters referred to in or covered by said Section. Such indemnification shall be mandatory and not discretionary.

The Company shall to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law advance all costs and expenses (including, without limitation, attorneys' fees and expenses) incurred by any director or officer within 15 days of the presentation of same to the Company, with respect to any one or more actions, suits or proceedings, whether civil, criminal, administrative or investigative, so long as the Company receives from the director or officer an unsecured undertaking to repay such expenses if it shall ultimately be determined that such director or officer is not entitled to be indemnified by the Company under the Delaware General Corporation Law. Such obligation to advance



costs and expenses shall be mandatory, and not discretionary, and shall include, without limitation, costs and expenses incurred in asserting affirmative defenses, counterclaims and crossclaims. Such undertaking to repay may, if first requested in writing by the applicable director or officer, be on behalf of (rather than by) such director or officer, provided that in such case the Company shall have the right to approve the party making such undertaking.

The indemnification and advancement of expenses provided for herein shall not be deemed exclusive of any other rights to which those indemnified or entitled to advancement of expenses may be entitled under any by-law, agreement, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, both as to action in his or her official capacity and as to action in another capacity while holding such office, and shall continue as to a person who has ceased to be a director, officer, employee or agent and shall inure to the benefit of the heirs, executors and administrators of such a person.

ARTICLE VI.

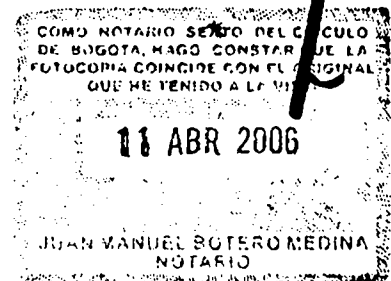
A. A director of the corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law, (iii) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the Delaware General Corporation Law is amended after approval by the stockholders of this Article to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law, as so amended.

B. Any repeal or modification of this Article VI shall only be prospective and shall not effect the rights under this Article VI in effect at the time of the alleged occurrence of any action or omission to act giving rise to liability.

ARTICLE VII.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

A. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed by the Board of Directors in the manner provided in the Bylaws.



B. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the affirmative vote of the holders of a majority of the voting power of all of the then outstanding shares of the capital stock of the Corporation; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.

C. The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

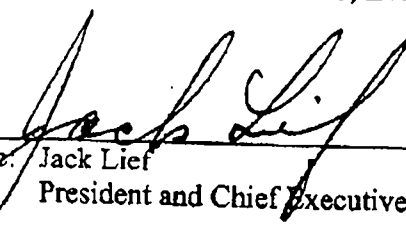
ARTICLE VIII.

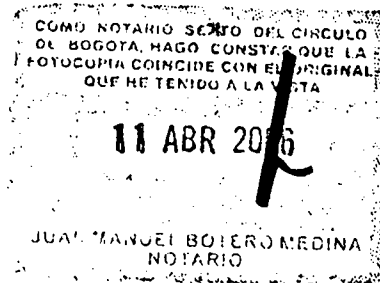
No action required to be taken or which may be taken at any annual or special meeting of stockholders of the Corporation may be taken without a meeting, and the power of stockholders to consent in writing, without a meeting, to the taking of any action is specifically denied.

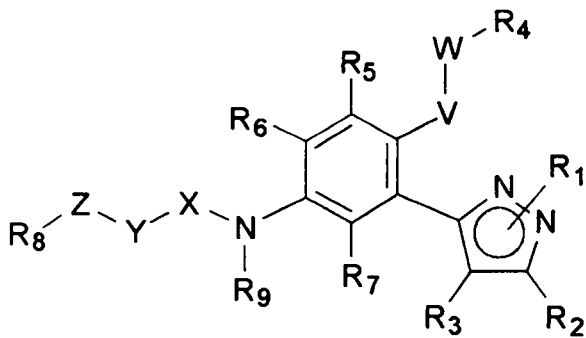
4. This Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors of this Corporation and duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

IN WITNESS WHEREOF, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation has been signed by the President, its authorized officer, on this 11th day of June, 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

By: 
Name: Jack Lief
Title: President and Chief Executive Officer





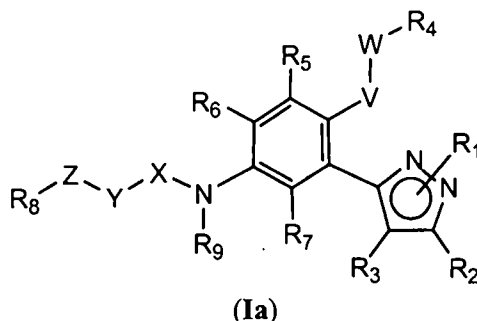
(Ia)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 231/16	
(22) Fecha de solicitud:				25-05-07	(71)Solicitante(s)	ARENA PHARMACEUTICALS, INC.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	TEEGARDEN, Bradley; XIONG, Yifeng; STRAH- PLEYNET, Sonja; JAYACUMAR, Honnappa; DOSA, Peter I.; FEICHTINGER Konrad; CASPER, Martin; LEHMANN, Juerg; JONES, Robert M. y UNETT, David J.	
	60/629,774	19-11-04	US	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE	
	60/647,639	26-01-05	US			
	60/658,384	02-03-05	US			
	60/713,384	01-09-05	US			
	60/733,165	04-11-05	US			
(85) Fecha limite inicio fase nacional:				19-06-07	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha:	26/05/06
Fecha de presentación de la solicitud:				17/11/05	N° publicación:	WO 2006/055734 A3
No. de solicitud PCT/US2005/041726						
(54) Titulo: "DERIVADOS DE 3-FENIL-PIRAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT _{2A} DE LA SEROTONINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ÉSTE"						

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto seleccionado a partir de los compuestos de la fórmula (Ia):



(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, alquilsulfonil 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, haloalquilsulfonil 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, alquilsulfonil 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, haloalquilsulfonil C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, hidroxil, nitro y sulfonamida;

R₄ es heterobicclico, heterocicclico, o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₁₂, alquenil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alcocarbonilamino C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquinil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinil C₁₋₄, alquilsulfonil C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilureil C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₆, cicloalquilcarbonil C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₆, formil, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, haloalquilsulfinil C₁₋₄, haloalquilsulfonil C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, heteroaril, hidroxil, nitro, fenil y sulfonamida;

en donde dicho acil C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆ y heteroaril está cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: alquil C₁₋₆, acil C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonil C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, hidroxil y fenil;

R₅, R₆, y R₇ se seleccionan cada uno independientemente 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, alquilsulfonil C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilureil C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilimino C₁₋₆, 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, haloalquilsulfonil C₁₋₆, heterocíclico, hidroxil, tiol, nitro, fenoxi y fenil;

R₈ es alquil C₁₋₈, alquenil C₂₋₆, aril, cicloalquil C₃₋₇ o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: 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, alquilsulfonil C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilureil C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilimino C₁₋₆, 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, haloalquilsulfonil C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, heterocíclico, hidroxil, tiol, nitro, fenoxi y fenil,

o dos sustituyentes adyacentes junto con dicho aril o dicho heteroaril forman un cicloalquil C₅₋₇ que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F, Cl o Br;

en donde dicho alquenil C₂₋₆, alquil C₁₋₆, alquinil C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilimino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, heterocíclico y fenil está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: 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, alquilsulfonil 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, halógeno, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, haloalquilsulfinil C₁₋₆, haloalquilsulfonil C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, hidroxil, tiol y nitro; y

R₉, R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente H o alquil C₁₋₈;

siempre que R₄ sea un grupo diferente de un grupo oxiranil.



Industria y Comercio

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(1) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-05-07

(51) Clasificación Internacional : C07D 231/16

(71) Solicitante(s) **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es) **TEEGARDEN, Bradley; XIONG, Yifeng; STRAH-PLYNET, Sonja; JAYACUMAR, Honnappa; DOSA, Peter I.; FEICHTINGER Konrad; CASPER, Martin; LEHMANN, Juerg; JONES, Robert M. y UNETT, David J.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/629,774	19-11-04	US
	60/647,639	26-01-05	US
	60/658,384	02-03-05	US
	60/713,384	01-09-05	US
	60/733,165	04-11-05	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 19-06-07

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **26-05-06**

Fecha de presentación de la solicitud: **17-11-05**

N° publicación: **WO 2006/055734 A3**

No. de solicitud **PCT/US2005/041726**

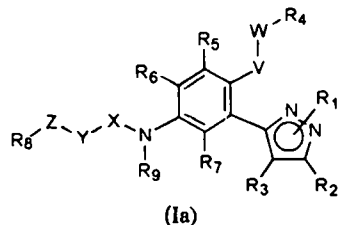
(54) Título: **"DERIVADOS DE 3-FENIL-PIRAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT_{2A} DE LA SEROTONINA ÚTILES PARA EL RATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ÉSTE"**

(21) N° de solicitud:	(22) Fecha de solicitud: 25-05-07
(51) Clasificación Internacional : C07D 231/16	
(71) Solicitante(s) ARENA PHARMACEUTICALS, INC.	
(72) Inventor(es)) TEEGARDEN, Bradley; XIONG, Yifeng; STRAH-PLEYNET, Sonja; JAYACUMAR, Anappa; DOSA, Peter I.; FEICHTINGER Konrad; CASPER, Martin; LEHMANN, Juerg; JONES, Robert M. y UNETT, David J.	

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>Pais</i>
	60/629,774	19-11-04	US
	60/647,639	26-01-05	US
	60/658,384	02-03-05	US
	60/713,384	01-09-05	US
	60/733,165	04-11-05	US

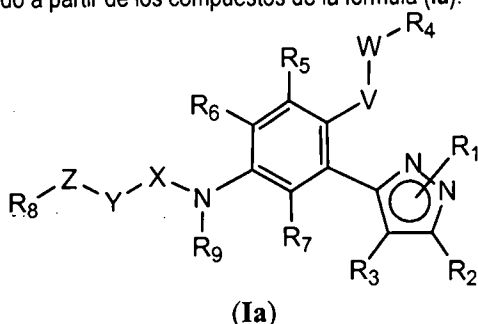
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 19-06-07	(87) Publicación internacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 26-05-06
Fecha de presentación de la solicitud: 17-11-05	No. Publicación : WO 2006/055734 A3
No. de solicitud PCT/US2005/041726	



(54) Título: "DERIVADOS DE 3-FENIL-PIRAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT_{2A} DE LA SEROTONINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ÉSTE"

(57) Resumen:
Reivindicación número 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 0, NR₁₁ o está ausente:

Z es alquileno C₁₋₄ o cicloalquileno C₃₋₆, cada uno opcionalmente substituido con 1 a 8 substituyentes 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, alquil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquileil 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, haloalquilsulfonil C₁₋₆, haloalquilsulfonil C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, hidroxil, tiol, nitro y sulfonamida;

R₃ se selecciona a partir de: H, alqueniil C₂₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquiniil 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, alquilil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₅, 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, alquilil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinil C₁₋₄, alquilsulfonil C₁₋₄, alquiltio 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, haloalquilsulfonil C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, hidroxil, nitro y sulfonamida;

R₄ es heterobicciclico, heterociclico, o heteroaril, cada uno opcionalmente substituido con substituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₁₂, alqueniil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alcocicarbonilamino C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquiniil 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, cicloalquilcarbonil C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₆, formil, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, haloalquilsulfinil C₁₋₄, haloalquilsulfonyl C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, heteroaril, hidroxil, nitro, fenil y sulfonamida;

en donde dicho acil C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₄, amino, carboalcoxi C₁₋₆ y heteroaril está cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: alquil C₁₋₆, acil C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonil C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₆, halógeno; haloalcoxi C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, hidroxil y fenil;

R₅, R₆, y R₇ se seleccionan cada uno independientemente a partir de: H, acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquénil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquínil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, alquilsulfinil C₁₋₆, alquilsulfonyl C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquiltireil C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilimino C₁₋₆,

carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₈, dialquilsulfonamida C₂₋₈, halógeno, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, haloalquilsulfenil C₁₋₆, haloalquilsulfonil C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, heterocíclico, hidroxil, tiol, nitro, fenoxi y fenil; .

R₈ es alquil C₁₋₈, alquenil C₂₋₆, aril, cicloalquil C₃₋₇ o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con substituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₆, alcoxil C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, alquilsulfinil C₁₋₆, alquilsulfonyl C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquileureil C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilimino C₁₋₆, 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, heterocíclico, hidroxil, tiol, nitro, fenoxi y fenil,

o dos substituyentes adyacentes junto con dicho aril o dicho heteroaril forman un cicloalquil C₅₋₇ que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F, Cl o Br;

en donde dicho alquenal C₂₋₆, alquil C₁₋₆, alquinal C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilimino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, heterocíclico y fenil está cada uno opcionalmente substituido con 1 a 5 substituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenal C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquilal C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, alquilsulfoni C₁₋₆, alquilsulfenil C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquileureil C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₈, halógeno, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, haloalquilsulfenil C₁₋₆, haloalquilsulfonil C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, hidroxil, tiol y nitro; y

R₉, R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente H o alquil C₁₋₈; siempre que R₄ sea un grupo diferente de un grupo oxiranyl.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 92.WO1	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2005/041726	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17/11/2005	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 19/11/2004
Solicitante ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en ----- el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla II).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Casilla II).

4. Respecto al **título**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los **dibujos**,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. 1

☒ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ninguna de las figuras será publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/US2005/041726

A. CLASIFICACION DE MATERIA INV. C07D231/16 C07D231/12 C07D403/12 C07D487/08 C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12 C07D413/12 C07D417/12 A61P29/00 A61K31/4155 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) C07D A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, WPI Dato, BIOSIS, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 4 409 231 A (STENZEL ET AL) 11 de Octubre de 1983 (1983-10-11) column 1, línea 9 - línea 17 column 2, línea 33 - línea 55 column 3, línea 5 - línea 15 -----	1-4, 6, 8, 11,12, 15-17, 21, 27-29, 38,39, 50, 52-66
Y	WO 98/24785 A (FUJISAWA PHARMACEURICAL CO., LTD; ITO, KIYOTAKA, SPEARS, GLEN, W; YAMA) 11 de Junio de (1998-06-11) *Compuestos de fórmula Ic* página 4 página 1, párrafo 1 -párrafo 2; reivindicaciones 1, 5-8 ----- --/--	1-66
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 10 de Mayo de 2006		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 18/05/2006
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Härtinger, S

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/041726

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 2004/058722 A (ARENA PHARM INC [US]; TEEGARDEN BRADLEY [US]; JAYAKUMAR HONNAPPA [US];) 15 de Julio de 2004 (2004-07-15) reivindicaciones 1, 27, 28, 38-89; compuestos 70,71, 76, 77 -----	1-66
Y	WO 03/062206 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; TEEGARDEN, BRADLEY; DROUET, KEITH, JAYAKUM) 31 de Julio de 2003 (2003-07-31) página 3, párrafo 3; reivindicaciones 1-40, 129-166 -----	1-66
P, X	WO 2005/103011 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; FRITCH JOHN ROBERT; CARLETON, FIONA M; LA) 3 de Noviembre de 2005 (2005-11-03) página 50, línea 20; reivindicaciones página 51, línea 11 reivindicaciones; ejemplos 2, 3, 5, 6 -----	1-66
P, A	WO 2005/012254 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; TEEGARDEN, BRADLEY; JAYAKUM, HONNAPPA; L) 10 de Febrero de 2005 (2005-02-10) página 75 – página 90; reivindicaciones; compuestos 61-66, 117, 122-146, 148-150 -----	1-66

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/041726

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1.
☒
Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 28-39 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2.
☐
Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3.
☐
Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1.
☐
Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2.
☐
Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3.
☐
Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4.
☐
El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta
☐
Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐
El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2005/041726

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 4409231	A	11-10-1983	CH. 645100 A5 DE 2926517 A1 GB 2053210 A JP 2012223 B JP 56012370 A	14-09-1984 15-01-1981 04-02-1981 19-03-1990 06-02-1981
WO 9824785	A	11-06-1998	JP 2001508767 T	03-07-2001
WO 2004058722	A	15-07-2004	AU 2003297441 A1	22-07-2004
WO 03062206	A	31-07-2003	EP 1509505 A2	02-03-2005
WO 2005103011	A	03-11-2005	NONE	
WO 2005012254	A	10-02-2005	AT 313532 T AU 2004261582 A1 EP 1558582 A1 HK 1072943 A1	15-01-2006 10-02-2005 03-08-2005 10-03-2006

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 92 . WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/041726	International filing date (day/month/year) 17/11/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 19/11/2004
Applicant ARENA PHARMACEUTICALS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/041726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/16 C07D231/12 C07D403/12 C07D487/08 C07D401/12
C07D405/12 C07D409/12 C07D413/12 C07D417/12 A61P29/00
A61K31/4155

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 409 231 A (STENZEL ET AL) 11 October 1983 (1983-10-11) column 1, line 9 - line 17 column 2, line 33 - line 55 column 3, line 5 - line 15 -----	1-4,6,8, 11,12, 15-17, 21, 27-29, 38,39, 50,52-66
Y	WO 98/24785 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD; ITO, KIYOTAKA; SPEARS, GLEN, W; YAMA) 11 June 1998 (1998-06-11) *Compounds of formula Ic* page 4 page 1, paragraph 1 - paragraph 2; claims 1,5-8 ----- -/--	1-66



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 May 2006

Date of mailing of the international search report

18/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/041726

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/058722 A (ARENA PHARM INC [US]; TEEGARDEN BRADLEY [US]; JAYAKUMAR HONNAPPA [US];) 15 July 2004 (2004-07-15) claims 1,27,28,38-89; compounds 70,71,76,77 -----	1-66
Y	WO 03/062206 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; TEEGARDEN, BRADLEY; DROUET, KEITH; JAYAKUM) 31 July 2003 (2003-07-31) page 3, paragraph 3; claims 1-40,129-166 -----	1-66
P,X	WO 2005/103011 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; FRITCH, JOHN ROBERT; CARLETON, FIONA M; LA) 3 November 2005 (2005-11-03) page 50, line 20; claims page 51, line 11 claims; examples 2,3,5,6 -----	1-66
P,A	WO 2005/012254 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; TEEGARDEN, BRADLEY; JAYAKUMAR, HONNAPPA; L) 10 February 2005 (2005-02-10) page 75 - page 90; claims; compounds 61-66,117,122-146,148-150 -----	1-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/041726

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 28-39 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/041726

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4409231	A	11-10-1983	CH 645100 A5	14-09-1984
			DE 2926517 A1	15-01-1981
			GB 2053210 A	04-02-1981
			JP 2012223 B	19-03-1990
			JP 56012370 A	06-02-1981
WO 9824785	A	11-06-1998	JP 2001508767 T	03-07-2001
WO 2004058722	A	15-07-2004	AU 2003297441 A1	22-07-2004
WO 03062206	A	31-07-2003	EP 1509505 A2	02-03-2005
WO 2005103011	A	03-11-2005	NONE	
WO 2005012254	A	10-02-2005	AT 313532 T	15-01-2006
			AU 2004261582 A1	10-02-2005
			EP 1558582 A1	03-08-2005
			HK 1072943 A1	10-03-2006

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 231/16 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

Honnappa[US/US]; 5555 Porter Creek Road, San Diego, California 92130 (US). DOSA, Peter I. [US/US]; 8458 Summerdale Road, Apt. B. San Diego, California 92126 (US). FEICHTINGER Konrad [DE/US]; 3533 6th Avenue, Apt. 3, San Diego, California 92103 (US). CASPER, Martin [US/US]; 6341 Peach Way, San Diego, California 92130 (US). LEHMANN, Juerg [CH/US]; 9840 La Tortola Court, San Diego, California, 92129 (US). JONES, Robert M. [GB/US]; 10937 Corte Luz Del Sol, San Diego, California 92130 (US). UNETT, David J. [GB/US]; 11422 Cypress Terrace Place, San Diego, California 92131 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2005/041726

(74) Agente: SPRUCE, Lyle et al; Arena Pharmaceuticals, Inc., 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121-3223 (US).

(22) Fecha de Registro Internacional: 17 de Noviembre de 2005 (17.11.2005)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/629,774 19 de Noviembre de 2004 (19.11.2004) US
60/647,639 26 de Enero de 2005 (26.01.2005) US
60/658,384 2 de Marzo de 2005 (02.03.2005) US
60/713,384 1 de Septiembre de 2005 (01.09.2005) US
60/733,165 4 de Noviembre de 2005 (04.11.2005) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) ARENA PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, 5 92121--3223 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América solamente) TEEGARDEN, Bradley [US/US]; 11933 Windom Peak Way, San Diego, California 92131 (US). XIONG, Yifeng [US/US]; 5036 Pearlman Way, San Diego, California 92130 (US). STRAH-PLEYNET, Sonja [SI/US]; 12542 Darkwood Road, San Diego, California 92129 (US). JAYACUMAR,

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

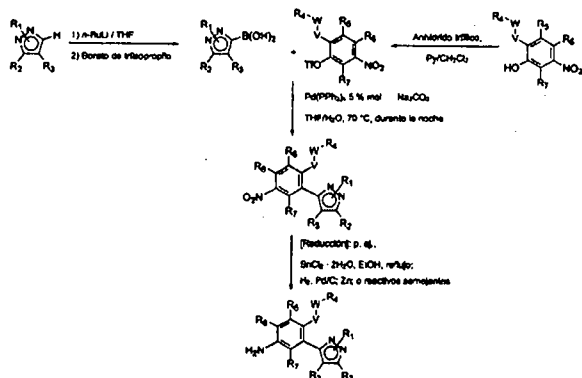
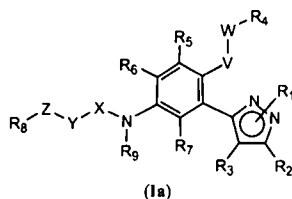
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de Publicación del Reporte de Búsqueda Internacional

17 de Agosto de 2006

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE 3-FENIL-PIRAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT_{2A} DE LA SEROTONINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ÉSTE"

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
26 May 2006 (26.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/055734 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 231/16 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/041726

(22) International Filing Date:

17 November 2005 (17.11.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/629,774 19 November 2004 (19.11.2004) US
60/647,639 26 January 2005 (26.01.2005) US
60/658,384 2 March 2005 (02.03.2005) US
60/713,384 1 September 2005 (01.09.2005) US
60/733,165 4 November 2005 (04.11.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ARENA
PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 6166 Nancy Ridge
Drive, San Diego, 5 92121-3223 (US).

(72) Inventors; and

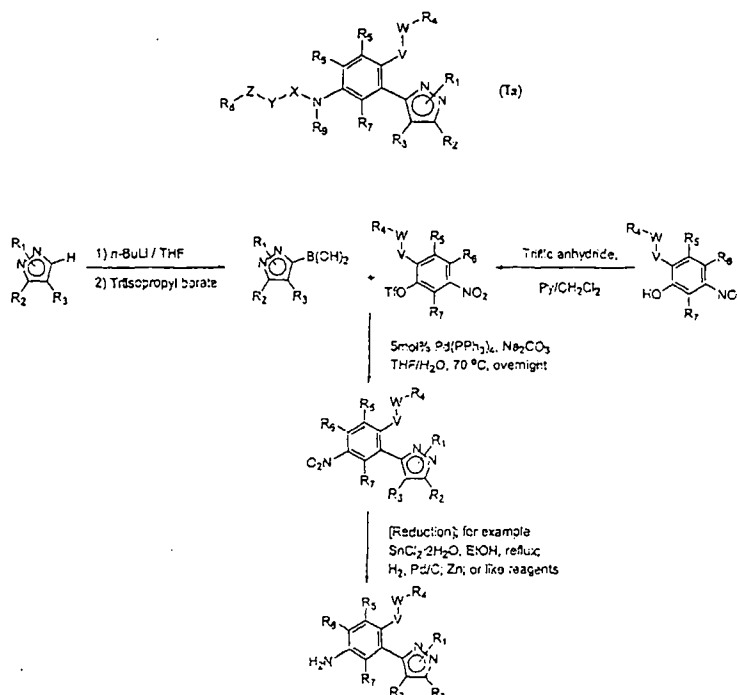
(75) Inventors/Applicants (for US only): TEEGARDEN,
Bradley [US/US]; 11933 Windom Peak Way, San Diego,
California 92131 (US). XIONG, Yifeng [US/US]; 5036
Pearlman Way, San Diego, California 92130 (US).
STRAH-PLEYNET, Sonja [SI/US]; 12542 Darkwood
Road, San Diego, California 92129 (US). JAYAKUMAR,
Honnappa [US/US]; 5555 Porter Creek Road, San Diego,
California 92130 (US). DOSA, Peter I. [US/US]; 8458
Summerdale Road, Apt. B, San Diego, California 92126
(US). FEICHTINGER, Konrad [DE/US]; 3533 6th
Avenue, Apt. 3, San Diego, California 92103 (US).
CASPER, Martin [US/US]; 6341 Peach Way, San Diego,
California 92130 (US). LEHMANN, Juerg [CH/US];
9840 La Tortola Court, San Diego, California 92129 (US).
JONES, Robert M. [GB/US]; 10937 Corte Luz Del
Sol, San Diego, California 92130 (US). UNETTI, David
J. [GB/US]; 11422 Cypress Terrace Place, San Diego,
California 92131 (US).

(74) Agents: SPRUCE, Lyle et al.; Arena Pharmaceuticals,
Inc., 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California
92121-3223 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

[Continued on next page]

(54) Title: 3-PHENYL-PYRAZOLE DERIVATIVES AS MODULATORS OF THE 5-HT_{2A} SEROTONIN RECEPTOR USEFUL
FOR THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO



(57) Abstract: The present invention relates to certain 3-phenyl-pyrazole derivatives of Formula (1a) and pharmaceutical compositions thereof that modulate the activity of the 5-HT_{2A} serotonin receptor. Compounds and pharmaceutical compositions thereof are directed to methods useful in the treatment of platelet aggregation, coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, atrial fibrillation, reducing the risk of blood clot formation, asthma or symptoms thereof, agitation or a symptom, behavioral disorders, drug induced psychosis, excitative psychosis, Gilles de la Tourette's syndrome, manic disorder, organic or NOS psychosis, psychotic disorder, psychosis, acute schizophrenia, chronic schizophrenia, NOS schizophrenia and related disorders, and sleep disorders, sleep disorders, diabetic-related disorders, progressive multifocal leukoencephalopathy and the like. The present invention also relates to the methods for the treatment of 5-HT_{2A} serotonin receptor mediated disorders in

WO 2006/055734 A3

combination with other pharmaceutical agents administered separately or together.



AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:

17 August 2006

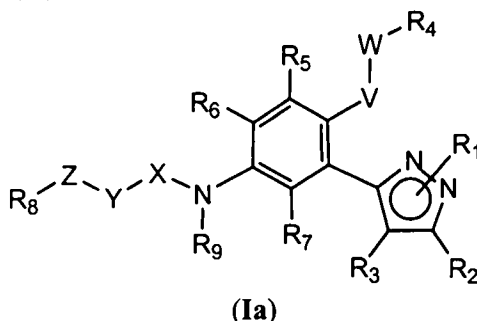
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto de fórmula (Ia):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de dicho 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 alqueno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, 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 alqueno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquino, 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 alqueno, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, 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 heterobíclico, heterocíclico, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alcocarbonilamino, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, 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 C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ 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;

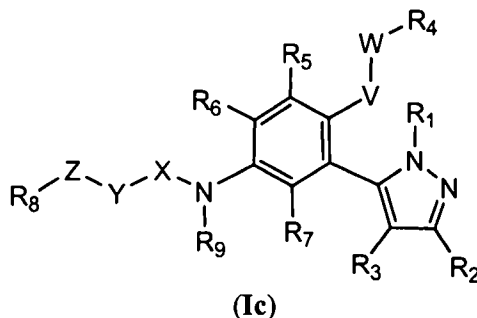
R₅, R₆, y R₇ se seleccionan independientemente del grupo integrado por H, C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ aciloxilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilsulfonamida, C₁₋₆ alquilsulfinilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₁₋₆ alquiltio, C₁₋₆ alquilureilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, 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, heterocíclico, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxilo y fenilo;

R₈ es C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alqueno, arilo, C₃₋₇ cicloalquilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por 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, 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, heterocíclico, 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 alqueno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilimino, C₂₋₈ dialquilamino, heterocíclico 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 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, 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 dicho compuesto no sea N-[4-oxiranilmetoxi-3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida.

2. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ic):



3. El compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en donde V es O.

4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 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-.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde W está ausente.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X es C(=O).

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde X está ausente.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Y es NH, O o está ausente.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde 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 $-\text{C}(=\text{O})-$.
10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R_1 es $-\text{CH}_3$.
11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R_2 es H.
12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R_3 es H, F, Cl o Br.
13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R_4 es heterobíciclico, heterocíclico, 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} alcocarbonilamino, C_{1-4} alcóxido, 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} -alcóxido, carboxamida, carboxilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxilo, C_{1-4} alcóxido, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxido y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, carbo- C_{1-6} -alcóxido, carboxilo y fenilo.
14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde 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 , $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ y $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$ -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 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.
15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_5 , R_6 y R_7 son todos H.
16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R_8 es C_{1-8} alquilo, C_{2-6} alqueno, 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} alcóxido, C_{1-6} alquilo, ciano, halógeno, C_{1-6} haloalcóxido, C_{1-6} haloalquilo e hidroxilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con dicho arilo o dicho heteroarilo forman un C_{5-7} cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.
17. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde 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 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 , hidroxilo, OCF_3 , y CN, o dos sustituyentes adyacentes junto con dicho fenilo forman un C_5 cicloalquilo que comprende 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.
18. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde 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-hidroxifenilo, 4-cloro-2-hidroxifenilo, 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.

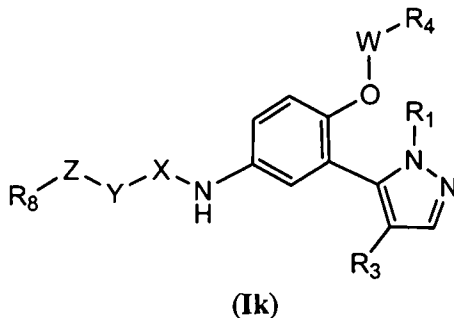
19. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R_8 se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, 3-metil-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

20. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde 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*-benzimidazol-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.

21. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R_9 es H.

22. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde R_{11} es H.

23. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ik):



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato 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;

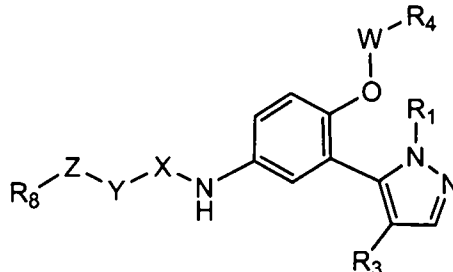
R_3 es H o halógeno;

R_4 es heterobicíclico, heterocíclico, 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_{1-4} 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_{1-5} acilo, C_{1-5} 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; 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-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro 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.

24. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Ik):



(Ik)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato 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;

X es C(=O) o 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)-;

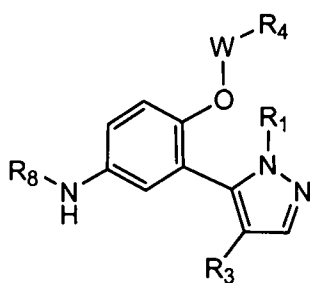
R₁ es C₁₋₆ alquilo;

R₃ es H o halógeno;

R₄ es heterobícíclico, heterocíclico, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilamino, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquileilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C₁₋₄ haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ 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, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxilo y 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, 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.

25. El compuesto según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (Io):



(Io)

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de dicho compuesto;

en donde:

W es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂C(=O)-;

R₁ es C₁₋₆ alquilo;

R₃ es H o halógeno;

R₄ 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 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 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo.

26. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo integrado por:

1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 1);

[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 271);

N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-fluoro-benzamida (Compuesto 637);

N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida (Compuesto 559);

1-(3-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-3-(3-clorofenil)urea (Compuesto 231);

1-(4-Cloro-bencil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-morfolin-4-il-propoxi)-fenil]-urea (Compuesto 666);

3-Cloro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 512);

3-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 487);

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);

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);

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);

4-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 281);

N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 282);

N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 435);

- 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);
- 4-Fluoro-3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 547);
- 5: 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);
- N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3, 4-difluoro-benzamida (Compuesto 585);
- 10 N-[4-[2-(3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 586);
- 3-Fluoro-N-[4-[2-(4-formil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 752);
- N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 755);
- 15 N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-fenil-acetamida (Compuesto 762);
- 2-(3-Fluoro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 766);
- 2-(3-Cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 767);
- 20 N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-(3-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 768);
- 2-(3-Metoxi-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 769);
- 25 N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-m-tolil-acetamida (Compuesto 770);
- N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-p-tolil-acetamida (Compuesto 771);
- 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);
- 30 N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 794);
- N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-tiofen-2-il-acetamida (Compuesto 795);
- 35 1-[4-(2-Azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 86);
- 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);
- 40 N-{3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-metil-butiramida (Compuesto 326);
- Benzooxazol-2-il-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-amina (Compuesto 199);
- [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);
- 45 3,4-Difluoro-N-[4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 459);
- N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenil]-4-fluoro-3-metil-benzamida (Compuesto 745);
- 1-(2-Fluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea (Compuesto 65);
- 50 N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 455);

[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (Compuesto 310);

N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 343);

N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 475);

3-Cloro-4-fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 538);

N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-4-fluoro-benzamida (Compuesto 396);

N-[4-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 660);

N-[4-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (Compuesto 778);

3-Fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 729);

3-Metoxi-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 733);

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);

1-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 145);

1-(2,4-Difluoro-fenil)-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (Compuesto 219);

Éster isopropílico del ácido [4-(2-azepan-1-il-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-carbámico (Compuesto 352);

N-[3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 568);

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);

Éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico (Compuesto 214);

Éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-carbámico (Compuesto 215); y

N-[3-(4-Cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 527);

o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o solvato de dicho compuesto.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

28. Un método para tratar un trastorno mediado por 5-HT_{2A} en un individuo, que comprende administrarle al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.

29. El método según la reivindicación 28, en donde dicho trastorno mediado por 5-HT_{2A} se selecciona 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 reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.

30. Un método para tratar una afección asociada con 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 reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.

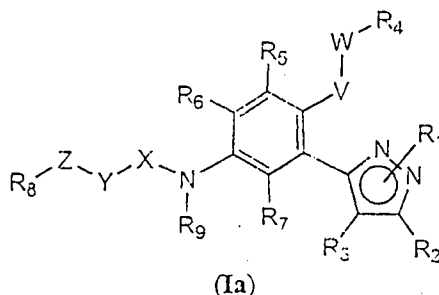
- 5 31. Un método para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que se ha sometido a una angioplastia o cirugía de derivación aortocoronaria (bypass), que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.
- 10 32. Un método para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufre de fibrilación auricular, que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.
- 15 33. Un método para tratar un trastorno del sueño en un individuo, que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.
- 20 34. El método según la reivindicación 33, en donde dicho trastorno del sueño es una disomnia.
35. El método según la reivindicación 33, en donde dicho trastorno del sueño es una parasomnia.
- 25 36. Un método para tratar un trastorno relacionado con la diabetes en un individuo, que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.
- 30 37. Un método para tratar la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo, que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.
- 35 38. Un método para tratar la hipertensión en un individuo, que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.
- 40 39. Un método para tratar el dolor en un individuo, que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.
- 45 40. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} seleccionado del grupo integrado por arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular y fibrilación auricular.
- 50 41. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de una afección asociada con la agregación plaquetaria.

42. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que se ha sometido a una angioplastia o cirugía de derivación aortocoronaria (bypass), que comprende administrar al individuo que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 o una composición farmacéutica según la reivindicación 27.
43. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo.
44. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufre de fibrilación auricular.
45. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno del sueño.
46. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de una disomnia.
47. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de una parasomnia.
48. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.
49. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.
50. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento de la hipertensión.
51. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la producción de un medicamento para usar en el tratamiento del dolor.
52. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método de tratamiento del organismo humano o animal mediante terapia.
53. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} en el organismo humano o animal mediante terapia.
54. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} seleccionado del grupo integrado por arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio, angina, accidente cerebrovascular y fibrilación auricular.
55. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento de una afección asociada con la agregación plaquetaria.
56. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que se ha sometido a angioplastia o cirugía de derivación aortocoronaria (bypass).

57. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo.
58. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un individuo que sufre de fibrilación auricular.
59. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño en el organismo humano o animal mediante terapia.
60. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento de una disomnia.
61. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento de una parasomnia.
62. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes en el organismo humano o animal mediante terapia.
63. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en el organismo humano o animal mediante terapia.
64. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento de la hipertensión.
65. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usar en un método para el tratamiento del dolor.
66. Un procedimiento para preparar una composición que comprende mezclar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

What is claimed is:

1. A compound of Formula (Ia):



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof;

wherein:

V is O, S, S(=O), S(=O)₂ or NR₁₀;

W is C₁₋₄ alkylene optionally substituted with 1 to 8 substituents selected independently from the group consisting of C₁₋₃ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, carboxy, cyano, C₁₋₃ haloalkyl, halogen and oxo; or W is absent;

X is C(=O), C(=S) or absent;

Y is O, NR₁₁ or absent;

Z is C₁₋₄ alkylene, or C₃₋₆ cycloalkylene, each optionally substituted with 1 to 8 substituents selected independently from the group consisting of C₁₋₃ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, carboxy, cyano, C₁₋₃ haloalkyl, halogen, hydroxyl, and oxo; or Z is absent;

R₁ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl and C₃₋₇ cycloalkyl;

R₂ is selected from the group consisting of H, C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ acyloxy, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarboxamide, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkylsulfonamide, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylureyl, amino, C₁₋₆ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, carbo-C₁₋₆-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C₃₋₇ cycloalkyl, C₂₋₈ dialkylcarboxamide, C₂₋₈ dialkylsulfonamide, halogen, C₁₋₆ haloalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkylsulfinyl, C₁₋₆ haloalkylsulfonyl, C₁₋₆ haloalkylthio, hydroxyl, thiol, nitro and sulfonamide;

R₃ is selected from the group consisting of H, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarboxamide, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkylsulfonamide, carbo-C₁₋₆-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C₃₋₇ cycloalkyl, C₂₋₈ dialkylcarboxamide, halogen, heteroaryl and phenyl; and wherein each of said C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkylsulfonamide, C₃₋₇ cycloalkyl, heteroaryl and phenyl groups are optionally substituted with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C₁₋₃ acyl, C₁₋₅ acyloxy, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₄ alkylcarboxamide, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₄ alkylsulfonamide, C₁₋₄ alkylsulfinyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylureyl, amino, carbo-C₁₋₆-alkoxy,

carboxamide, carboxy, cyano, C₃₋₆ cycloalkyl, C₂₋₆ dialkylcarboxamide, halogen, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkylsulfinyl, C₁₋₄ haloalkylsulfonyl, C₁₋₄ haloalkylthio, hydroxyl, nitro and sulfonamide;

R₄ is heterobicyclic, heterocyclic, or heteroaryl each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C₁₋₆ acyl, C₁₋₁₂ acyloxy, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆ alkoxy-carbonylamino, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₄ alkylcarboxamide, C₂₋₅ alkynyl, C₁₋₄ alkylsulfonamide, C₁₋₄ alkylsulfinyl, C₁₋₄ alkylsulfonyl, C₁₋₄ alkylthio, C₁₋₄ alkylureyl, amino, carbo-C₁₋₆-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C₃₋₆ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkylcarbonyl, C₂₋₆ dialkylcarboxamide, formyl, halogen, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ haloalkylsulfinyl, C₁₋₄ haloalkylsulfonyl, C₁₋₄ haloalkylthio, heteroaryl, hydroxyl, nitro, phenyl and sulfonamide; wherein said C₁₋₅ acyl, C₁₋₅ acyloxy, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₄ alkylcarboxamide, amino, carbo-C₁₋₆-alkoxy, and heteroaryl are each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C₁₋₆ alkyl, C₁₋₅ acyl, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₆ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₄ alkylcarboxamide, C₁₋₄ alkylsulfonyl, amino, carbo-C₁₋₆-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C₃₋₆ cycloalkyl, halogen, C₁₋₄ haloalkoxy, C₁₋₄ haloalkyl, hydroxyl, and phenyl;

R₅, R₆, and R₇ are each selected independently from the group consisting of H, C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ acyloxy, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarboxamide, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkylsulfonamide, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylureyl, amino, C₁₋₆ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₆ alkylimino, carbo-C₁₋₆-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C₃₋₇ cycloalkyl, C₂₋₈ dialkylcarboxamide, C₂₋₈ dialkylsulfonamide, halogen, C₁₋₆ haloalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkylsulfinyl, C₁₋₆ haloalkylsulfonyl, C₁₋₆ haloalkylthio, heterocyclic, hydroxyl, thiol, nitro, phenoxy and phenyl;

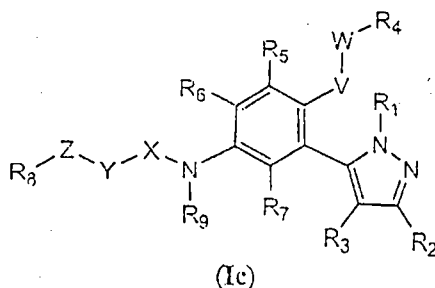
R₈ is C₁₋₈ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, aryl, C₃₋₇ cycloalkyl, or heteroaryl each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ acyloxy, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarboxamide, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkylsulfonamide, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylureyl, amino, C₁₋₆ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, C₁₋₆ alkylimino, carbo-C₁₋₆-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C₃₋₇ cycloalkyl, C₂₋₈ dialkylcarboxamide, C₂₋₈ dialkylsulfonamide, halogen, C₁₋₆ haloalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkylsulfinyl, C₁₋₆ haloalkylsulfonyl, C₁₋₆ haloalkylthio, heterocyclic, hydroxyl, thiol, nitro, phenoxy and phenyl, or two adjacent substituents together with said aryl or said heteroaryl form a C₅₋₇ cycloalkyl optionally comprising 1 to 2 oxygen atoms and optionally substituted with F, Cl or Br; and wherein said C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkylimino, C₂₋₈ dialkylamino, heterocyclic, and phenyl are each optionally substituted

with 1 to 5 substituents selected independently from the group consisting of C₁₋₆ acyl, C₁₋₆ acyloxy, C₂₋₆ alkenyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarboxamide, C₂₋₆ alkynyl, C₁₋₆ alkylsulfonamide, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylureyl, amino, C₁₋₆ alkylamino, C₂₋₈ dialkylamino, carbo-C₁₋₆-alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C₃₋₇ cycloalkyl, C₂₋₈ dialkylcarboxamide, halogen, C₁₋₆ haloalkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ haloalkylsulfinyl, C₁₋₆ haloalkylsulfonyl, C₁₋₆ haloalkylthio, hydroxyl, thiol and nitro; and

R₉, R₁₀, and R₁₁ are each independently H or C₁₋₈ alkyl;

provided that said compound is other than N-[4-oxiranylmethoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide.

2. The compound according to claim 1 having Formula (Ic):

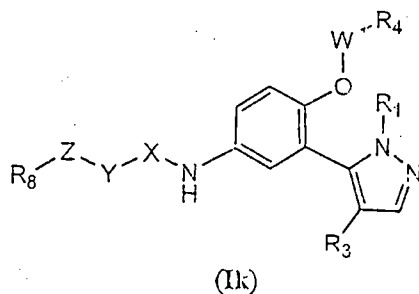


3. The compound according to claim 1 or 2, wherein V is O.
4. The compound according to any one of claims 1 to 3 wherein W is -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(=O)-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, or -CH₂C(CH₃)₂-.
5. The compound according to any one of claims 1 to 3, wherein W is absent.
6. The compound according to any one of claims 1 to 5, wherein X is C(=O).
7. The compound according to any one of claims 1 to 5, wherein X is absent.
8. The compound according to any one of claims 1 to 7, wherein Y is NH, O or absent.
9. The compound according to any one of claims 1 to 8, wherein Z is absent, -CH₂-, -CH(OH)-, -CF₂-, -C(CH₃)₂-, 1,1-cyclopropyl, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)-, or -C(=O)-.

10. The compound according to any one of claims 1 to 9, wherein R_1 is $-CH_3$.
11. The compound according to any one of claims 1 to 10, wherein R_2 is H.
12. The compound according to any one of claims 1 to 11, wherein R_3 is H, F, Cl or Br.
13. The compound according to any one of claims 1 to 12, wherein R_4 is heterobicyclic, heterocyclic, or heteroaryl each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acyl, C_{1-12} acyloxy, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, C_{1-4} alkoxy, C_{1-5} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} heteroaryl, amino, carbo- C_{1-6} -alkoxy, carboxamide, carboxy, C_{2-5} dialkylcarboxamide, formyl, halogen, C_{1-4} haloalkyl, heteroaryl, hydroxyl and phenyl; wherein said C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, amino, carbo- C_{1-6} -alkoxy and heteroaryl are each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} alkyl, carbo- C_{1-6} -alkoxy, carboxy, and phenyl.
14. The compound according to any one of claims 1 to 12, wherein R_4 is selected from the group consisting of pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-4-yl, azetidin-1-yl, thiomorpholin-4-yl, morpholin-2-yl, 2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl, [1,4]oxazepan-4-yl, 1,1-dioxo-1 λ^5 -thiomorpholin-4-yl, piperidin-2-yl, azepan-1-yl, pyrrolidin-3-yl, 3-oxo-piperazin-1-yl, 7-aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl, and imidazol-1-yl each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of CH_3 , $C(=O)O-t$ -butyl, $C(=O)OH$, $C(=O)OEt$, $NHC(=O)O-t$ -butyl, 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 , $CH_2C(=O)OH$, $OC(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_3$, and $C(=O)OCH_2$ -phenyl, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $C(=O)CH_2CH_2C(=O)OH$, F, phenyl, $CH_2C(=O)OCH_3$, $S(=O)_2CH_3$, OCH_2 -phenyl, CH_2 -phenyl, $C(=O)NH_2$, CHO , $-NH_2$, $NHC(=O)CH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$, $NHS(=O)_2CH_3$, $-CF_3$, 3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, and $CH(CH_3)_2$.
15. The compound according to any one of claims 1 to 14, wherein R_5 , R_6 and R_7 are all H.

16. The compound according to any one of claims 1 to 15, wherein R_8 is C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, aryl, C_{3-7} cycloalkyl, or heteroaryl each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, cyano, halogen, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkyl, and hydroxyl, or two adjacent substituents together with said aryl or said heteroaryl form a C_{3-7} cycloalkyl optionally comprising 1 to 2 oxygen atoms and optionally substituted with F.
17. The compound according to any one of claims 1 to 15, wherein R_3 is selected from the group consisting of methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, phenyl, naphthalen-1-yl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, 1*H*-benzimidazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, thiophen-2-yl, furan-2-yl, benzothiophen-2-yl, thiazol-2-yl, isoxazol-3-yl, and pyridin-4-yl each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of $C(=O)CH_3$, OCH_3 , CH_3 , F, Cl, Br, CF_3 , hydroxyl, OCF_3 , and CN, or two adjacent substituents together with said phenyl form a C_5 cycloalkyl comprising 2 oxygen atoms and optionally substituted with F.
18. The compound according to any one of claims 1 to 15, wherein R_2 is selected from the group consisting of 4-chloro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4-hydroxy-phenyl, 4-chloro-2-hydroxy-phenyl, phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl, 4-bromo-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 3-acetyl-phenyl, 4-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, naphthalen-1-yl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2-trifluoromethoxy-phenyl, 4-chloro-2-fluoro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4,5-trifluoro-phenyl, 2,3,4-trifluoro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl, 2-trifluoromethyl-phenyl, 3-methyl-phenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, 3-fluoro-4-methyl-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 4-cyano-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, and benzo[1,3]dioxol-5-yl.
19. The compound according to any one of claims 1 to 15, wherein R_3 is selected from the group consisting of methyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl, *n*-propyl, *n*-butyl, 2-methyl-propenyl, 3-methyl-butyl, cyclopropyl, cyclobutyl, and cyclopentyl.

20. The compound according to any one of claims 1 to 15, wherein R_8 is selected from the group consisting of pyridin-3-yl, 6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl, 3-hydroxy-pyridin-2-yl, 6-methyl-pyridin-3-yl, 6-hydroxy-pyridin-3-yl, 1*H*-benzimidazol-2-yl, benzooxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, thiophen-2-yl, furan-2-yl, 5-chloro-thiophen-2-yl, benzothiophen-2-yl, thiazol-2-yl, 5-methyl-isoxazol-3-yl, and pyridin-4-yl.
21. The compound according to any one of claims 1 to 20, wherein R_9 is H.
22. The compound according to any one of claims 1 to 21, wherein R_{11} is H.
23. The compound according to claim 1 having Formula (Ik):



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof;

wherein:

W is $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$; or W is absent;

X is $\text{C}(=\text{O})$ or absent;

Y is NH, O or absent;

Z is absent, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 1,1-cyclopropyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, or $-\text{C}(=\text{O})-$;

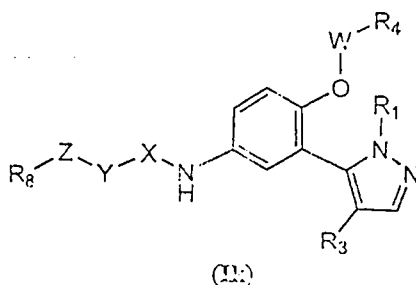
R_1 is C_{1-6} alkyl;

R_3 is H or halogen;

R_4 is heterobicyclic, heterocyclic, or heteroaryl, each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acyl, C_{1-12} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkoxycarbonylamino, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylureyl, amino, carbo- C_{1-6} -alkoxy, carboxamide, carboxy, C_{2-6} dialkylcarboxamide, formyl, halogen, C_{1-4} haloalkyl, heteroaryl, hydroxyl and phenyl; wherein said C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, amino, carbo- C_{1-6} -alkoxy and heteroaryl are each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} alkyl, carbo- C_{1-6} -alkoxy, carboxy, and phenyl; and

R_3 is C_{1-3} alkyl, C_{2-6} alkenyl, aryl, C_{3-7} cycloalkyl, or heteroaryl, each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, amino, C_{1-6} alkylamino, C_{2-3} dialkylamino, C_{1-6} alkylimino, carbo- C_{1-6} -alkoxy, carboxamide, carboxy, cyano, C_{3-7} cycloalkyl, halogen, C_{1-6} haloalkoxy, C_{1-6} haloalkyl, heterocyclic, hydroxyl, nitro, and phenyl, or two adjacent substituents together with said aryl or said heteroaryl form a C_{3-7} cycloalkyl optionally comprising 1 to 2 oxygen atoms and optionally substituted with F.

24. The compound according to claim 1 having Formula (Ik):



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof;

wherein:

W is $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(=O)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2C(=O)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, or $-CH_2C(CH_3)_2-$; or W is absent;

X is $C(=O)$ or absent;

Y is NH, O or absent;

Z is absent, $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CF_2-$, $-C(CH_3)_2-$, 1,1-cyclopropyl, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, or $-C(=O)-$;

R_1 is C_{1-6} alkyl;

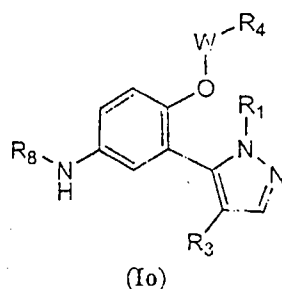
R_3 is H or halogen;

R_4 is heterobicyclic, heterocyclic, or heteroaryl, each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} acyl, C_{1-12} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkoxy-carbonylamino, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, C_{1-4} alkylsulfonamide, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylureyl, amino, carbo- C_{1-6} -alkoxy, carboxamide, carboxy, C_{2-6} dialkylcarboxamide, formyl, halogen, C_{1-4} haloalkyl, heteroaryl, hydroxyl and phenyl; wherein said C_{1-5} acyl, C_{1-5} acyloxy, C_{1-4} alkoxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkylcarboxamide, amino, carbo- C_{1-6} -alkoxy and heteroaryl are each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of C_{1-6} alkyl, carbo- C_{1-6} -alkoxy, carboxy, and phenyl; and

R_3 is selected from the group consisting of 4-chloro-phenyl, 2,4-difluoro-phenyl, 4-fluoro-phenyl, 3-chloro-phenyl, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl, 4-hydroxy-phenyl, 4-chloro-2-hydroxy-phenyl, phenyl, 3-fluoro-phenyl, 2-fluoro-phenyl, 2-chloro-phenyl,

4-bromo-phenyl, 4-methoxy-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl, 2-fluoro-5-methyl-phenyl, 3-methoxy-phenyl, 3-acetyl-phenyl, 4-methyl-phenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 3,5-difluoro-phenyl, 2,4-dichloro-phenyl, 4-chloro-2-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-difluoro-phenyl, 2,5-difluoro-phenyl, 2,6-difluoro-phenyl, naphthalen-1-yl, 4-trifluoromethoxy-phenyl, 3-cyano-phenyl, 2-trifluoromethoxy-phenyl, 4-chloro-2-fluoro-phenyl, 2,3-difluoro-phenyl, 2,4,5-trifluoro-phenyl, 2,3,4-trifluoro-phenyl, 3,4-dichloro-phenyl, 4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl, 5-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl, 2-trifluoromethyl-phenyl, 3-methyl-phenyl, 2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 4-chloro-3-fluoro-phenyl, 3-fluoro-4-methyl-phenyl, 4-fluoro-3-methyl-phenyl, 3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl, 3-chloro-4-fluoro-phenyl, 2,6-dichloro-phenyl, 4-cyano-phenyl, 2,5-dichloro-phenyl, and benzo[1,3]dioxol-5-yl.

25. The compound according to claim 1 having Formula (Ia):



or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof;

wherein:

W is -CH₂-, -CH₂CH₂- or -CH₂C(=O)-;

R₁ is C₁₋₆ alkyl;

R₃ is H or halogen;

R₄ is pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, piperidin-1-yl, piperidin-4-yl, piperidin-3-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, pyridin-3-yl, pyridin-2-yl or pyridin-4-yl, each optionally substituted with substituents selected independently from the group consisting of CH₃, C(=O)O-*t*-butyl, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butyl, 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, and C(=O)OCH₂-phenyl; and

R₃ is selected from the group consisting of 1*H*-benzimidazol-2-yl, benzoxazol-2-yl and benzothiazol-2-yl.

26. The compound according to claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of:

1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea (Compound 1);

N-(3-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)cyclopropanecarboxamide (Compound 271);

N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(4-methoxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-fluoro-benzamide (Compound 637);

N-[3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-methyl-benzamide (Compound 559);

1-(3-(4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)-3-(3-chlorophenyl)urea (Compound 231);

1-(4-Chloro-benzyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-phenyl]-urea (Compound 666);

3-Chloro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide (Compound 512);

3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 487);

1-{3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3-(4-chloro-phenyl)-urea (Compound 298);

1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(3-trifluoromethyl-benzyl)-urea (Compound 710);

1-[4-[2-(7-Aza-bicyclo[2.2.1]hept-7-yl)-ethoxy]-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-benzyl)-urea (Compound 734);

4-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide (Compound 281);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 282);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide (Compound 435);

N-[4-[2-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-benzamide (Compound 546);

4-Fluoro-3-methyl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-benzamide (Compound 547);

N-{3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-3,4-difluoro-benzamide (Compound 579);

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-pyrrolidin-3-yloxy)-phenyl]-3,4-difluoro-benzamide (Compound 585);

N-[4-[2-(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 586);

3-Fluoro-N-[4-[2-(4-formyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide (Compound 752);

N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-methoxy-benzamide (Compound 755);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-phenyl-acetamide (Compound 762);

2-(3-Fluoro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide (Compound 766);

2-(3-Chloro-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide (Compound 767);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide (Compound 768);

2-(3-Methoxy-phenyl)-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide (Compound 769);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-m-tolyl-acetamide (Compound 770);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-p-tolyl-acetamide (Compound 771);

2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamide (Compound 772);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-acetamide (Compound 794);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-2-thiophen-2-yl-acetamide (Compound 795);

1-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea (Compound 86);

1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea (Compound 267);

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-methoxy-azetidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-methyl-butyramide (Compound 326);

Benzooxazol-2-yl-[3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-amine (Compound 199);

5-Chloro-thiophene-2-carboxylic acid [3-(4-chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide (Compound 333);

3,4-Difluoro-N-[4-[2-(2-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide (Compound 459);

N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(1-methyl-piperidin-4-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-3-methyl-benzamide (Compound 745);

1-(2-Fluoro-phenyl)-3-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-urea (Compound 65);

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-benzamide (Compound 455);

Cyclopentanecarboxylic acid [3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-amide (Compound 310);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 543);

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-[2-(3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl]-3-fluoro-benzamide (Compound 475);

3-Chloro-4-fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-benzamide (Compound 538);

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-4-fluoro-benzamide (Compound 396);

N-[4-[2-(4-Acetyl-piperazin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide (Compound 660);

N-[4-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-benzamide (Compound 778);

3-Fluoro-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide (Compound 729);

3-Methoxy-N-[3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-benzamide (Compound 733);

1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(2,4-difluoro-phenyl)-urea (Compound 5);

1-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-pyridin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-urea (Compound 145);

1-(2,4-Difluoro-phenyl)-3-[4-(2-imidazol-1-yl-ethoxy)-3-(2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-urea (Compound 219);

[4-(2-Azepan-1-yl-ethoxy)-3-(4-bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester (Compound 352);

N-[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide (Compound 565);

N-[3-(4-Bromo-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-fluoro-4-trifluoromethyl-benzamide (Compound 606);

[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-thiomorpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester (Compound 214);

[3-(2-Methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-yl-ethoxy)-phenyl]-carbamic acid isopropyl ester (Compound 215); and

N-[3-(4-Chloro-2-methyl-2H-pyrazol-3-yl)-4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-phenyl]-3-trifluoromethyl-benzamide (Compound 527);

or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

27. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 26 and a pharmaceutically acceptable carrier.
28. A method for treating a 5-HT_{2A} mediated disorder in an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
29. The method according to claim 28, wherein said 5-HT_{2A} mediated disorder is selected from the group consisting of coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, and atrial fibrillation in an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
30. A method for treating a condition associated with platelet aggregation in an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
31. A method for reducing the risk of blood clot formation in an angioplasty or coronary bypass surgery individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.

32. A method for reducing the risk of blood clot formation in an individual suffering from atrial fibrillation, comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
33. A method for treating a sleep disorder in an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
34. The method according to claim 33, wherein said sleep disorder is a dyssomnia.
35. The method according to claim 33, wherein said sleep disorder is a parasomnia.
36. A method for treating a diabetic-related disorder in an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
37. A method for treating progressive multifocal leukoencephalopathy in an individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
38. A method for treating hypertension in an individual comprising administering to the individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
39. A method for treating pain in an individual comprising administering to the individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
39. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in the treatment of a 5-HT_{2A} mediated disorder.
40. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in the treatment of a 5-HT_{2A} mediated disorder selected from the

group consisting of coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, and atrial fibrillation.

41. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in the treatment of a condition associated with platelet aggregation.
42. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in reducing the risk of blood clot formation in an angioplasty or coronary bypass surgery individual comprising administering to said individual in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 26 or a pharmaceutical composition according to claim 27.
43. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in reducing the risk of blood clot formation in an individual.
44. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in reducing the risk of blood clot formation in an individual suffering from atrial fibrillation.
45. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in treating a sleep disorder.
46. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in treating a dysomnia.
47. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in treating a parasomnia.
48. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in treating a diabetic-related disorder.
49. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in treating progressive multifocal leukoencephalopathy.
50. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in treating hypertension.

51. Use of a compound according to any one of claims 1 to 26 for production of a medicament for use in treating pain.
52. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.
53. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of a 5-HT_{2A} mediated disorder in the human or animal body by therapy.
54. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of a 5-HT_{2A} mediated disorder selected from the group consisting of coronary artery disease, myocardial infarction, transient ischemic attack, angina, stroke, and atrial fibrillation.
55. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of a condition associated with platelet aggregation.
56. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method of reducing the risk of blood clot formation in an angioplasty or coronary bypass surgery individual.
57. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method of reducing the risk of blood clot formation in an individual.
58. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method of reducing the risk of blood clot formation in an individual suffering from atrial fibrillation.
59. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of a sleep disorder in the human or animal body by therapy.
60. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of a dyssomnia.
61. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of a parasomnia.
62. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of a diabetic-related disorder in the human or animal body by therapy.

63. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy in the human or animal body by therapy.
64. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of hypertension.
65. A compound according to any one of claims 1 to 26 for use in a method for the treatment of pain.
66. A process for preparing a composition comprising admixing a compound according to any one of claims 1 to 26 and a pharmaceutically acceptable carrier.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

PCT

Ver forma PCT/ISA/220

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de envío por correo
(día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Registro de referencia del solicitante
o agente
ver forma PCT/ISA/220

PARA FUTURAS ACCIONES
Ver párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.

PCT/US2005/041726

Fecha de registro internacional
(día/mes/año)
17.11.2005

Fecha de prioridad
(día/mes/año)
19.11.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

INV. C07D231/16 C07D231/12 C07D403/12 C07D487/08 C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12 C07D413/12
C07D417/12 A61P29/00 A61K31/4155

Solicitante

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases de la opinión
- ☐ Casilla No. II Prioridad
- ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA:
Oficina Europea de Patentes
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fecha de terminación de
esta opinión
ver forma
PCT/ISA/210

Funcionario Autorizado

Härtinger, S
Teléfono No. +49 89 2399-8289

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al **lenguaje**, esta opinión se llevó a cabo según:

- ☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.
☐ una traducción de la solicitud internacional en ----- el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 28-39

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 28-39 con respecto a IA se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).
- ☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración
- | | |
|-------------------------------|--|
| Novedad (N) | Si: Reivindicaciones 1-66
No: Reivindicaciones |
| Nivel Inventivo (IS) | Si: Reivindicaciones
No: Reivindicaciones 1-66 |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | Si: Reivindicaciones 1-27, 40-66
No: Reivindicaciones |

2. Citaciones y explicaciones
- ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)
y/o
2. Descripciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)
- ver forma 210

Casilla No. VIII Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción , y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

Re Sección III:

1. Las reivindicaciones 28-39 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Sección V:

1. La solicitud se relaciona básicamente con antagonistas 5-HT_{2A} basados en derivados de pirazol-3-il-anilina que tienen un sustituyente unido a un heteroátomo en posición 4. La técnica anterior relevante ha sido citada en el reporte de búsqueda.

D1: US-A-4 409 231 (STENZEL ET AL) 11 de octubre de 1983 (1983-10-11)
D2: WO 98/24785 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD; ITO, KIYOTAKA; SPEARS, GLEN, W; YAMA) 11 de junio de 1998 (1998-06-11)
D3: WO 2004/058722 A (ARENA PHARM INC [US]; TEEGARDEN BRADLEY [US]; JAYAKUMAR HONNAPPA [US];) 15 de julio de 2004 (2004-07-15)
D4: WO 03/062206 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; TEEGARDEN BRADLEY; DROUET, KEITH; JAYAKUM) 31 de julio de 2003 (2003-07-31)

2. La materia reivindicada parece novedosa en el sentido del Art. 33(2) PCT. El elemento técnico novedoso de los presentes compuestos según se definen en la reivindicación 1 reside en el sustituyente -V-W-R₄, que requiere que el residuo cíclico que contiene un heteroátomo (R₄) esté unido vía un enlazante opcional (W) y un heteroátomo (V) al anillo de benceno. No se revela dicho elemento estructural para los compuestos revelados en D2-D4. Respecto a D1 existe una superposición genérica a pesar de la renuncia al final de la presente reivindicación 1 excluyendo N-[4-oxiranilmetoxi-3-(2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida]. El área de superposición se define en D1 como la fórmula II representada en la columna 2, donde R₃ es el residuo oxiranilmetoxi, X es NH y R₁ es el fragmento estructural R₄CONH- donde R₄ es aril o alquil que tiene de 2 a 7 átomos de carbono. Puesto que los compuestos del rango de superposición no han sido individualizados, la presente materia parece ser una selección novedosa de D1.

3. D1 revela compuestos que son agentes anti-hipertensivos. D2-D4 enseña compuestos que son activos en la familia de los receptores 5-HT. Como tal los compuestos presentes comparten la utilidad con esos de la técnica anterior. La diferencia estructural de la técnica anteriormente nombrada es el sustituyente -V-W-R4. Puesto que la presente solicitud no enseña que la característica distintiva llevaría a efectos fuera de la utilidad en enfermedades relacionadas con interacción con el receptor 5-HT2A, el problema técnico es considerado como la provisión de compuestos activos del receptor 5-HT2A adicionales con utilidad en el tratamiento de diversas patologías, tales como hipertensión, agregación de plaquetas, inflamación, enfermedades del comportamiento, etc. A la luz de ensayos ligantes revelados en la página 164 de la descripción, el problema ha sido solucionado. La solución sin embargo no comprende un paso inventivo porque los compuestos definidos para el rango de superposición con D1 (ver ítem 2 anterior) son una solución obvia para este problema. Parecería que la persona versada en la técnica hubiese tratado seriamente de trabajar en el rango de la superposición, porque la familia de los derivados de oxiranilmetoxi descritos en D1 es angosta y dirigida específicamente para tener utilidad en el tratamiento de la hipertensión. La solución propuesta también parece obvia a la luz de la enseñanza combinada de los documentos D2-D4 y D1. D2-D4 enseñan que los sustituyentes en la posición del presente grupo -V-W-R4 no modifican la capacidad de interactuar con los receptores 5-HT. Se observa que los sustituyentes alcoxi y nitro ejercen propiedades hidrofílicas y electrónicas comparables con el presente grupo propuesto. La persona versada que estaba buscando compuestos activos adicionales del receptor 5-HT de bajo peso molecular hubiese esperado que una modificación en este sitio molecular no fuese crítica. A la luz del sustituyente oxiranilmetoxi estérico más exigente conocido de D1, hubiese tratado de modificar más esta posición molecular. Los presentes compuestos por lo tanto parecen ser el resultado de experimentación simplemente rutinaria (por ejemplo examinando la biblioteca del receptor 5-HT de Tripos según se describe en D4). En ausencia de una propiedad no obvia que es común a todas las variantes reivindicadas, la solución parece no tener inventiva (Art. 33(3) PCT).

Re Sección VI:

1. Las solicitudes de patente internacional D5 (=WO 2005/103011 A, ARENA PHARMACEUTICALS, INC; FRITCH, JOHN ROBERT; CARLETON, FIONA M; ;

LA, 2005-11-03) y D6 (=WO 2005/012254 A, ARENA PHARMACEUTICALS, INC; TEEGARDEN, BRADLEY; JAYAKUMAR, HONNAPPA; L, 2005-02-10) han sido publicadas entre una de las prioridades presentes y la fecha de presentación de la presente solicitud. Los antagonistas 5-HT_{2A} revelados ahí por lo tanto no pertenecen al estado de la técnica según se define en el PCT. Por consiguiente, D5 y D6 han sido omitidos de cualquier consideración adicional.

Re Sección VII:

1. El conjunto de reivindicaciones comprende dos reivindicaciones independientes que han sido numeradas como reivindicación 39 (ver la página 185).
2. Los textos en la página 102 (líneas 23-25) y la página 172 (último párrafo) llevan a dudas en cuanto a la materia objeto exacta para la cual se busca protección. Como tal, las reivindicaciones no se consideran claras.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2005/041726

International filing date (day/month/year)
17.11.2005

Priority date (day/month/year)
19.11.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D231/16 C07D231/12 C07D403/12 C07D487/08 C07D401/12 C07D405/12 C07D409/12 C07D413/12
C07D417/12 A61P29/00 A61K31/4155

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Härtinger, S

Telephone No. +49 89 2399-8289



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/041726

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/041726

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 28-39

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 28-39 with respect to IA relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/041726

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-66
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-66
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-27,40-66
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Section III:

1. Claims 28-39 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

Re Section V:

1. The application relates basically to 5-HT_{2A} antagonists based on pyrazol-3-yl-aniline derivatives having a heteroatom linked substituent at position 4. The relevant prior art has been cited in the search report.

D1: US-A-4 409 231 (STENZEL ET AL) 11 October 1983 (1983-10-11)

D2: WO 98/24785 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD; ITO, KIYOTAKA; SPEARS, GLEN, W; YAMA) 11 June 1998 (1998-06-11)

D3: WO 2004/058722 A (ARENA PHARM INC [US]; TEEGARDEN BRADLEY [US]; JAYAKUMAR HONNAPPA [US];) 15 July 2004 (2004-07-15)

D4: WO 03/062206 A (ARENA PHARMACEUTICALS, INC; TEEGARDEN, BRADLEY; DROUET, KEITH; JAYAKUM) 31 July 2003 (2003-07-31)

2. The claimed matter appears to be novel in the sense of Art. 33(2) PCT. The novel technical element of the present compounds as defined in claim 1 resides from the substituent -V-W-R₄, requiring that a cyclic residue containing a heteroatom (R₄) is bonded via an optional linker (W) and a heteroatom (V) to the benzene ring. No such structural element is disclosed for the compounds disclosed in D2-D4. With regard to D1 a generic overlap exists despite the disclaimer at the end of present claim 1 excluding N-[4-oxiranylmethoxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-acetamide]. The area of overlap is defined in D1 as the formula II depicted in column 2, wherein R₃ is the oxiranylmethoxy residue, X is NH and R₁ is the structural fragment R₄CONH- wherein R₄ is aryl or alkyl having 2 to 7 carbon atoms. Since compounds of the overlapping range have not been individualised, the present claimed matter appears to be a novel selection from D1.

3. D1 discloses compounds that are anti-hypertensive agents. D2-D4 teaches compounds which are active at the family of 5-HT receptors. As such the present compounds share the utility with that of the prior art. The structural difference to the afore mentioned prior art is the substituent -V-W-R4. Since the present application does not teach that the distinguishing feature would lead to effects other than the utility in diseases related to interaction with the 5-HT_{2A} receptor, the technical problem is regarded to be the provision of further 5-HT_{2A} receptor active compounds with utility in the treatment of diverse pathologies, such as hypertension, platelet aggregation, inflammation, behavioural diseases, etc. In the light of the binding assays disclosed on page 164 of the description, the problem has been solved. The solution does however not involve an inventive step, because the compounds defined for the overlapping range with D1 (see item 2 above) are obvious solution to this problem. It would appear that the person skilled in the art would have seriously tried to work in the range of overlap, because the family of oxiranylmethoxy derivatives described in D1 is narrow and specifically addressed to have utility in treating hypertension. The proposed solution also appears to be obvious in the light of the combined teaching of documents D2-D4 and D1. D2-D4 teach that substituents at the position of the present group -V-W-R4 do not modify the ability to interact with 5-HT receptors. It is noted that the alkoxy and nitro substituents exert comparable hydrophilic and electronic properties with the presently proposed group. The skilled person who was looking for further small molecular weight 5-HT receptor active compounds would have expected that a modification at this molecular site is not critical. In the light of the sterical more demanding oxiranylmethoxy substituent known from D1, he would have tried to further modify this molecular position. The present compounds appear therefore to be the result of mere routine experimentation (for instance by screening the 5-HT receptor library of Tripos as described in D4). In the absence of a not obvious property which is common to all variants claimed, the solution appears to lack inventiveness (Art. 33(3) PCT).

Re Section VI:

1. The international patent applications D5 (= WO 2005/103011 A, ARENA PHARMACEUTICALS, INC; FRITCH, JOHN ROBERT; CARLETON, FIONA M; LA,

2005-11-03) and D6 (= WO 2005/012254 A, ARENA PHARMACEUTICALS, INC; TEEGARDEN, BRADLEY; JAYAKUMAR, HONNAPPA; L, 2005-02-10) have been published between one of the present priorities and the filing date of the present application. The 5-HT_{2A} antagonists disclosed therein do therefore not belong to the state of the art as defined in the PCT. By consequence, D5 and D6 have been disregarded from further consideration.

Re Section VIII:

1. The set of claims comprises two independent claims which each have been numbered as claim 39 (see page 185).
2. The passages on page 102 (lines 23-35) and page 172 (last paragraph) lead to doubts as to the exact subject-matter for which protection is sought. As such, the claims are rendered unclear.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

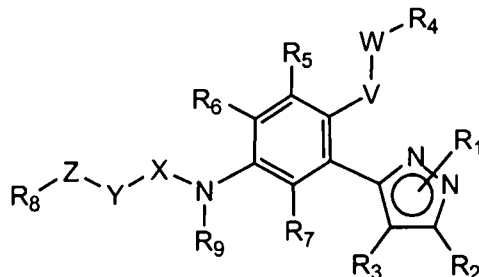
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE 3-FENIL-PIRAZOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR 5-HT_{2A} DE LA SEROTONINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON ÉSTE

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención está relacionada con ciertos derivados de 3-fenil-pirazol de fórmula (Ia) y sus composiciones farmacéuticas que modulan la actividad del receptor 5-HT_{2A} de la serotonina.



(Ia)

Los compuestos y sus composiciones farmacéuticas están dirigidos hacia métodos 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 un síntoma, trastornos de la conducta, psicosis farmacógena, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maníaco, psicosis orgánica o sin especificación, trastorno psicótico, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia sin especificación y trastornos relacionados, y trastornos del sueño, trastornos relacionados con la diabetes, leucoencefalopatía multifocal progresiva y semejantes.

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

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 mediados 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.

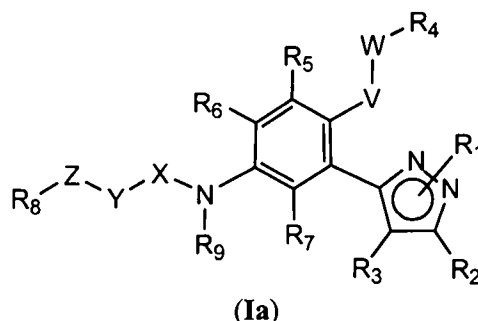
Los receptores de la serotonina se dividen en siete subfamilias, denominadas 5-HT₁ a 5-HT₇, inclusive. Estas subfamilias a su vez se dividen en subtipos. Por ejemplo, la subfamilia 5-HT₂ se divide en tres subtipos de receptores: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, y 5-HT_{2C}. El receptor 5-HT_{2C} humano se aisló 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 alquileño, 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 alqueno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilsulfonamida, carbo-C₁₋₆-alco, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, halógeno, heteroarilo y fenilo; y en donde cada grupo C₂₋₆ alqueno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquino, 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 alqueno, C₁₋₄ alco, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alco, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, halógeno, C₁₋₄ haloalco, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, hidroxilo, nitro y sulfonamida;

R₄ es heterobíclico, heterocíclico, o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₂₋₆ alqueno, C₁₋₄ alco, C₁₋₆ alcocarbonilamino, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₂₋₆ alquino, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfinilo, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquiltio, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alco, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, C₃₋₇ cicloalquilcarbonilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C₁₋₄ haloalco, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalquilsulfinilo, C₁₋₄ haloalquilsulfonilo, C₁₋₄ haloalquiltio, heteroarilo, hidroxilo, nitro, fenilo y sulfonamida; en donde cada C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxilo, C₁₋₄ alco, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, amino, carbo-C₁₋₆-alco, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ alquilo, C₁₋₅ acilo, C₁₋₄ alco, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonilo, amino, carbo-C₁₋₆-alco, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, halógeno, C₁₋₄ haloalco, 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 alqueno, C₁₋₆ alco, 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, C₁₋₆ alquilimino, carbo-C₁₋₆-alco, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, C₂₋₈ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₆ haloalco, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, heterocíclico, hidroxilo, tiol, nitro, fenoxilo y fenilo;

R₈ es C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alqueno, 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 alqueno, C₁₋₆ alco, 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, C₁₋₆ alquilimino, carbo-C₁₋₆-alco, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, C₂₋₈ dialquilsulfonamida, halógeno, C₁₋₆ haloalco, C₁₋₆ haloalquilo, C₁₋₆ haloalquilsulfinilo, C₁₋₆ haloalquilsulfonilo, C₁₋₆ haloalquiltio, heterocíclico, 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 alqueno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquino, C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilimino, C₂₋₈ dialquilamino, heterocíclico, 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 alqueno, C₁₋₆ alco, 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-alco, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, C₂₋₈ dialquilcarboxamida, halógeno, C₁₋₆ haloalco, 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 mediado 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 mediado 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 $CD4^+$ $\leq 200/mm^3$. 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es asma.

5 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 mediado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es un síntoma del asma.

10 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 mediado 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.

15 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 mediado 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.

20 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 mediado 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.

25 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 mediado 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.

30 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 mediado 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.

35 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 mediado por 5-HT_{2A} en donde el trastorno es un síntoma negativo o síntomas negativos de la esquizofrenia provocados por la administración de haloperidol.

40 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 mediado 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 mediado por 5-HT_{2A} en donde el haloperidol y el compuesto o composición farmacéutica se administran en una sola forma posológica.

45 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 mediado 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.

50 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 mediado 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 ~~eromen-4-onas~~ ~~eromen-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

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 un 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*-butanoílo, *iso*-butanoílo, *sec*-butanoílo, *t*-butanoílo (es decir, pivaloílo), pentanoílo y semejantes, entre otros.

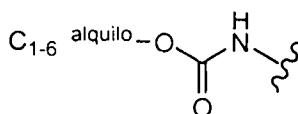
El término "**C₁₋₁₂ aciloxilo**" indica un radical acilo unido a un átomo de oxígeno en donde el acilo tiene la misma definición que se describe en este documento; algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₁₋₁₁ aciloxilo, algunas representaciones son cuando aciloxilo es C₁₋₁₀ aciloxilo, algunas 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 alcoxicarbonilamino**" 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 alcoxicarbonilamino incluyen metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, *ter*-butoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, 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 alquilcarbóxamida**" 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 alquilenio**" 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 alquilenio se refiere a, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y semejantes.

El término "**C₁₋₆ alquilsulfínilo**" 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: metilsulfínilo, etilsulfínilo, *n*-propilsulfínilo, *iso*-propilsulfínilo, *n*-butilsulfínilo, *sec*-butilsulfínilo, *iso*-butilsulfínilo, *t*-butilsulfínilo 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, CH_3S_2), 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 alquilureílo**" 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 alquilureílo 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-C₄ 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 "**arilureílo**" 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.

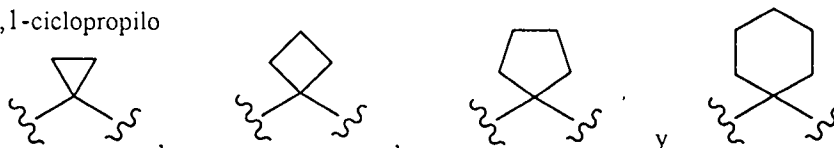
El término "**C₃₋₇ cicloalquilo**" indica un radical de anillo saturado que contiene 3 a 7 carbonos; algunas representaciones contienen 3 a 6 carbonos; algunas representaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas

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 cicloalquilenos**" 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 cicloalquilenos tiene dos grupos de enlace en el mismo carbono del anillo, como por ejemplo:

1,1-ciclopropilo



En algunas representaciones, el grupo C₃₋₆ cicloalquilenos tiene los dos grupos de enlace en distintos carbonos del anillo. Se entiende que cuando los dos grupos del C₃₋₆ cicloalquilenos 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, 1H-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, 1H-benzoimidazol-2-ilo y semejantes. Otros ejemplos incluyen los siguientes, entre otros: los que figuran en la TABLA 1, TABLA 2 y semejantes.

El término "**heterobicíclico**" 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 heterobicíclico 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 "**heterocíclico**" 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 heterocíclico incluyen, entre otros, los siguientes: aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidín-1-ilo, azetidín-2-ilo, azetidín-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, morfolín-2-ilo, morfolín-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:

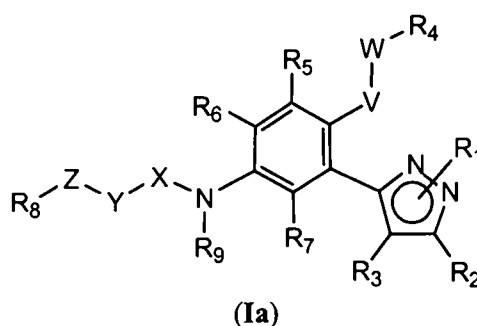
(1) Prevención de la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que podría tener predisposición a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no tiene ni muestra la patología o sintomatología de la enfermedad,

(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

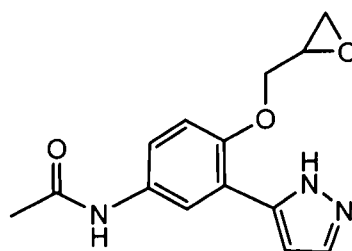
(3) Mejoramiento de la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que padece o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, anular la patología y/o sintomatología).

COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN:

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 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, 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 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 alcoilo, 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 opcionalmente sustituido con 1 a 8 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₃ alquilo, C₁₋₄ alcoilo, carboxilo, ciano, C₁₋₃ 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 heterocíclico 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 C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ 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, heterocíclico, 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, heterocíclico, 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, heterocíclico, 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., R₁, R₂, R₃, R₄, 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.

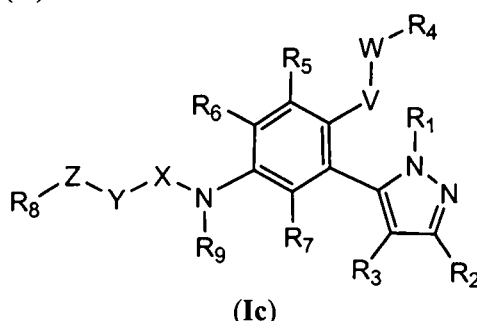
Tal como se usa en este documento, "sustituido" indica que por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo químico está reemplazado por un sustituyente o grupo que no es hidrógeno; el sustituyente o grupo que no es hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, 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.

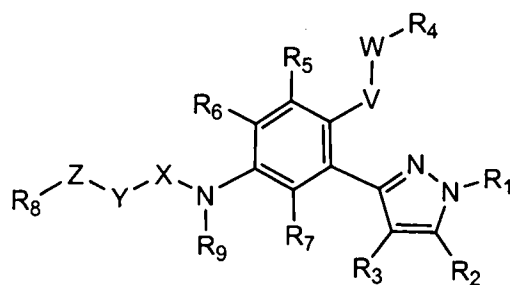
Se entiende y se aprecia que los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales, y por lo tanto pueden existir como enantiómeros y/o diastereoisómeros. Se entiende que la invención abarca los dichos enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, incluyendo los racematos, 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):

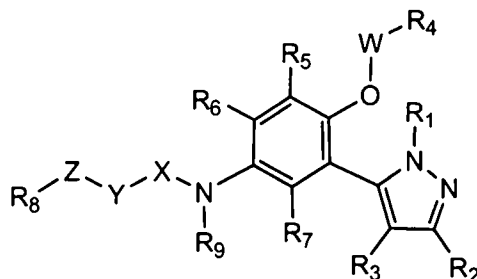
101



(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):



(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 alquileo 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 alquileo o C₃₋₆ cicloalquileo 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-.

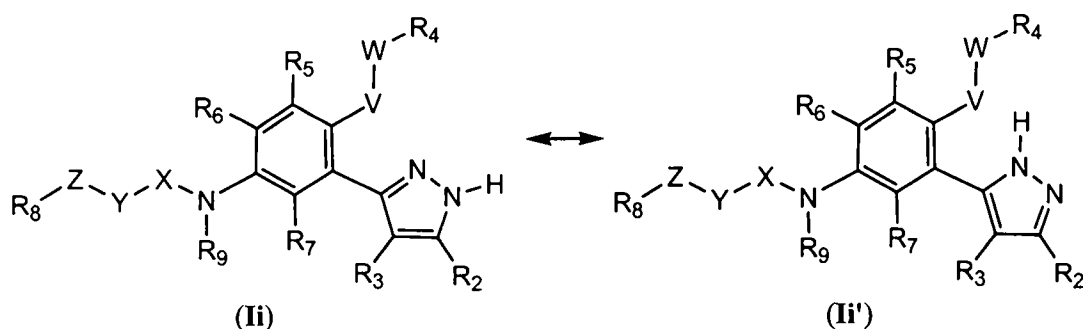
En algunas representaciones, Z está ausente.

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 posible 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 Formula (II') se pueden representar mediante los nombres químicos generales 1*H*-pirazol-3-ilo y 2*H*-pirazol-3-ilo respectivamente. Por lo tanto, la presente invención incluye todos los tautómeros y sus diversas nomenclaturas.

En algunas representaciones, R₂ es H.

En algunas representaciones, R₃ es H o halógeno.

En algunas representaciones, R₃ es H, F, Cl o Br.

En algunas representaciones, R₃ es H, Cl o Br.

En algunas representaciones, R₃ es H.

En algunas representaciones, R₄ es un grupo que no es un grupo oxiraniolo.

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

En algunas representaciones, R₄ es heterobíciclico, heterocíclico o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alcocicarbonilamino, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C₁₋₄ haloalcoxilo, C₁₋₄ haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ 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.

En algunas representaciones, R₄ es heterobíciclico, heterocíclico, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₁₋₆ alcocicarbonilamino, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C₁₋₄ haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ 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, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxilo y fenilo.

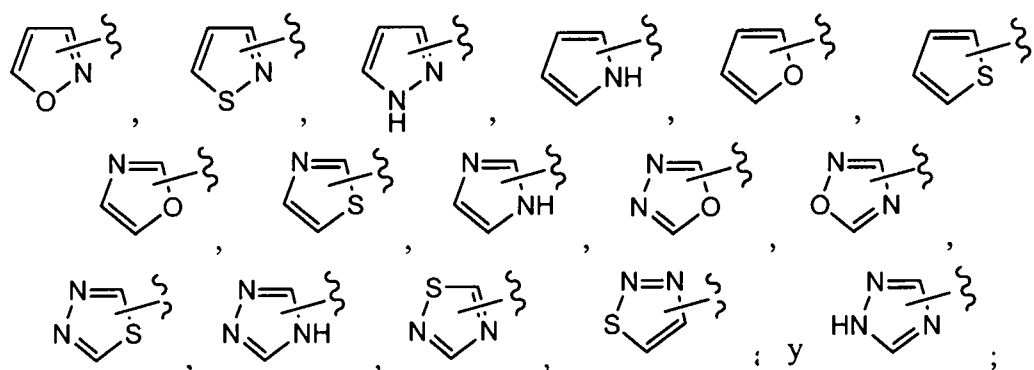
En algunas representaciones, R₄ es heterocíclico o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquilureilo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₆ cicloalquilo, halógeno, C₁₋₄

haloalcoxilo, C₁₋₄ haloalquilo e hidroxilo; en donde cada C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida y carbo-C₁₋₆-alcoxilo está opcionalmente sustituido con 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.

En algunas representaciones, R₄ es heterocíclico o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilureílo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxilo e hidroxilo; en donde cada C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ aciloxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida y carbo-C₁₋₆-alcoxilo está opcionalmente sustituido con carbo-C₁₋₆-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:

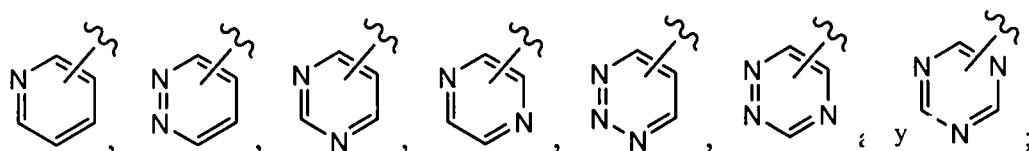
TABLA 1



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, R₄ se selecciona del grupo integrado por pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, azetidinilo, 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 C₁₋₆ acilo, C₁₋₁₂ aciloxilo, C₁₋₄ alcoxilo, C₁₋₆ alcoxycarbonilamino, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alquilcarboxamida, C₁₋₄ alquilsulfonamida, C₁₋₄ alquilsulfonilo, C₁₋₄ alquilureílo, amino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, C₂₋₆ dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C₁₋₄ haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C₁₋₅ acilo, C₁₋₅ 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, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxilo y fenilo.

En algunas representaciones, R₄ se selecciona del grupo integrado por pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piridinilo, azetidinilo, tiomorfolinilo, 2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptilo, [1,4]oxazepanilo, 1,1-dioxo-1λ⁶-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 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.

En algunas representaciones, 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, y 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.

En algunas representaciones, R₄ 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 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.

En algunas representaciones, R₄ 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 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.

En algunas representaciones, 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 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.

En algunas representaciones, R₄ 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)CH₃ o C(=O)NH₂.

En algunas representaciones, R₄ es 4-acetil-piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo o pirrolidin-1-ilo.

En algunas representaciones, R₅, R₆, y R₇ son todos H.

En algunas representaciones, R₅ es H.

En algunas representaciones, R₆ es H.

En algunas representaciones, R₇ es H.

En algunas representaciones, R₈ es C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, arilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro, y fenilo, o dos sustituyentes adyacentes junto con el arilo o heteroarilo forman un C₅₋₇ cicloalquilo que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F.

En algunas representaciones, 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 alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₈ dialquilamino, C₁₋₆ alquilimino, carbo-C₁₋₆-alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C₃₋₇ cicloalquilo, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ haloalquilo,

1108

heterocíclico, 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, R₈ es C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, arilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C₁₋₆ acilo, C₁₋₆ alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, ciano, halógeno, C₁₋₆ haloalcoxilo, C₁₋₆ 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, 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 alcoxilo, C₁₋₆ alquilo, halógeno, C₁₋₆ 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, R₈ es C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, arilo, C₃₋₇ cicloalquilo, o heteroarilo, 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 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, R₈ es C₁₋₈ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, arilo o heteroarilo, 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 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, 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, benzoioxazolilo, 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.

En algunas representaciones, R₈ se selecciona del grupo integrado por metilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *n*-propilo, *n*-butilo, 2-metil-propenilo, fenilo, piridinilo, benzoimidazolilo, benzoioxazolilo y benzotiazolilo, 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.

En algunas representaciones, R₈ 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, benzoioxazol-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)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.

En algunas representaciones, 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, benzoioxazol-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.

En algunas representaciones, 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.

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.

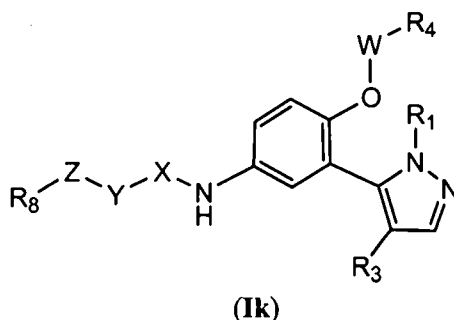
En algunas representaciones, R_{10} es H.

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;

5 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 heterobíciclico, heterocíclico, o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes
10 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_{1-5} acilo, C_{1-5} 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
15 seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, carbo- C_{1-6} -alcoxilo, 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} -alcoxilo,
20 carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalcoxilo, C_{1-6} haloalquilo, heterocíclico,
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;

25 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;

30 R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es heterocíclico 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} -
35 alcoxilo, carboxamida, carboxilo, ciano, C_{3-6} cicloalquilo, halógeno, C_{1-4} haloalcoxilo, C_{1-4} haloalquilo, 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 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 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} -alcoxilo, carboxamida,
40 carboxilo, ciano, C_{3-7} cicloalquilo, halógeno, C_{1-6} haloalcoxilo, C_{1-6} haloalquilo, heterocíclico, 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:

50 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 $-\text{C}(=\text{O})-$;

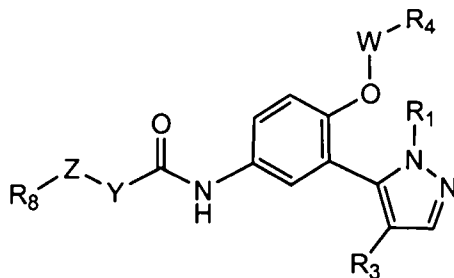
R_1 es C_{1-6} alquilo;

R_3 es H o halógeno;

R_4 es heterobíciclico, heterocíclico, 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} alcóxido, 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} -alcóxido, carboxamida, carboxilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxilo, C_{1-4} alcóxido, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxido y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, carbo- C_{1-6} -alcóxido, 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):



(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, azetidínulo, 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} alcóxido, 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} -alcóxido, carboxamida, carboxilo, C_{2-6} dialquilcarboxamida, formilo, halógeno, C_{1-4} haloalquilo, heteroarilo, hidroxilo y fenilo; en donde cada C_{1-5} acilo, C_{1-5} aciloxilo, C_{1-4} alcóxido, C_{1-6} alquilo, C_{1-4} alquilcarboxamida, amino, carbo- C_{1-6} -alcóxido y heteroarilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C_{1-6} alquilo, carbo- C_{1-6} -alcóxido, 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 alquileureilo, 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-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, y 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 -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 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 -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, 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, y 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 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 -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 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 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 -CH₂CH₂-, Y es NH o está ausente; R₁ es CH₃; R₄ es 4-acetil-piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, piperidin-4-ilo o pirrolidin-1-ilo y

R₈ es fenilo o C₃₋₇ cicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo integrado por C(=O)CH₃, OCH₃, CH₃, F, Cl, Br, CF₃ 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 -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;

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

X es C(=O) o está ausente;

Y es NH, O o está ausente;

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

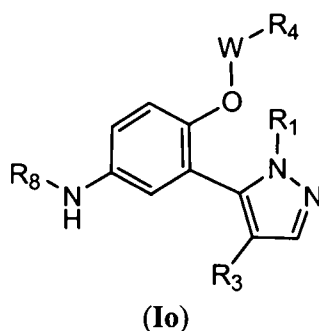
R₁ es C₁₋₆ alquilo;

R₃ es H o halógeno;

5 R₄ 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 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 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.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;

en donde:

W es -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH₂C(=O)-;

20 R₁ es C₁₋₆ alquilo;

R₃ es H o halógeno;

25 R₄ 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 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 1*H*-benzoimidazol-2-ilo, benzooxazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo.

30 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-butilico 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-butilico 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-butilico del ácido 4-[4-[2-(4-cloro-fenil)-acetilamino]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; #90: Éster ter-butilico del ácido 4-[4-isobutoxicarbonilamino-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoximetil]-piperidina-1-carboxílico; #91: Éster ter-butilico 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 isobutilico 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-butilico 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-butirilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-4-carboxílico; #123: Éster etílico del ácido 1-{2-[4-butirilamino-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-butílico del ácido 4-[4-[3-(2,2-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-(2,2-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 isobutílico 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 isobutílico 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-butílico 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-butílico 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 bencílico 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-azetidin-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-(4-trifluorometil-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-3-iloxi)-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-hidroxi-acetamida; #448: N-[3-(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-2-(2-cloro-fenil)-2-hidroxi-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-hidroxi-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-hidroxi-fenil)-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-butílico del ácido
5 (1-{2-[4-(3-fluoro-benzoilamino)-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-carbámico; #656: Éster ter-butílico del ácido (1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-etil}-piperidin-4-il)-carbámico; #657: Éster ter-butílico 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-azetidin-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-metanosulfonil-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-
5 [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]-
10 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-
15 (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-
20 (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-
25 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
30 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)-
35 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-
40 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-
45 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-
50 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-butílico 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-butílico del ácido (R)-3-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirrolidina-1-carboxílico; #833: Éster ter-butílico 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-butílico 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 administrar 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 administrar 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 administrar 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 administrar 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 administrar 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 fibrositis, 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 periodos 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 período 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 vasoespasma 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 hibridización 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 maníaco, 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.

5 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.

10 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
15 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
20 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.

25 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
30 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.

35 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
40 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
45 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
50 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),
5 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),
10 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 transplante 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 anagonista 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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 mediado 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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
25 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.

30 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.

35 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,
40 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
45 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
50 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 mediado 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
5 contra la arritmia, inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), niacina o análogos de la niacina, adenosina o análogos de la adenosina, nitroglicerina o nitratos, agentes protrombóticos 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
10 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
15 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,
20 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
25 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
30 (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 colesterol (CETP) para la dislipidemia y aterosclerosis, la niacina o
35 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 protrombóticos, tales como activador del plasminógeno tisular (natural o recombinante), estreptoquinasa, reteplasa, activasa, lanoteplasa, uroquinasa, prouroquinasa, complejo activador del plasminógeno-estreptoquinasa anisolada
40 (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,
45 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,
50 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, Virmune[®], 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.

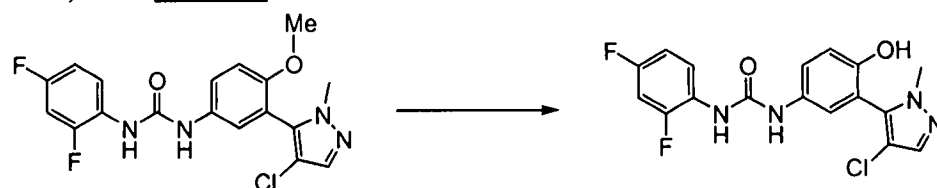
Química: Los espectros de protones por resonancia magnética nuclear (¹H NMR) se registraron en un Varian Mercury Vx-400 equipado con una sonda auto convertible de 4 núcleos y gradiente z o un Bruker Avance-400 o 500 MHz equipado con un QNP (Quad Nucleus Probe) o un BBI (Broad Band Inverse) y gradiente 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.

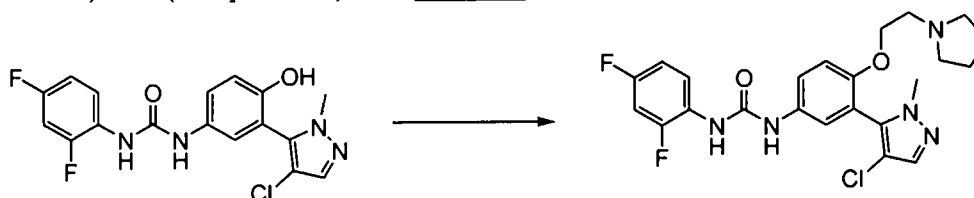
Ejemplo 1.1: Preparación de 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 13).

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-hidroxietil)-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.

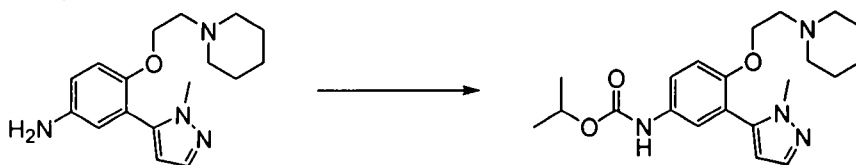
Método C



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).

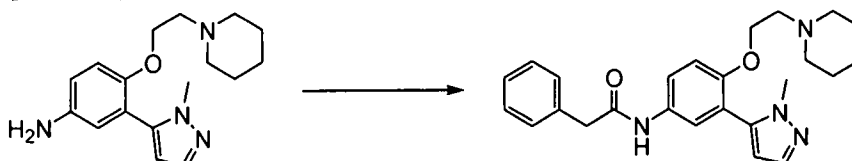
Ejemplo 1.3: Preparación del éster isopropílico del ácido [3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-carbámico (Compuesto 33). Método D



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 cloroformiato de isopropilo (13,3 µL, 0,11 mmol), la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche y se

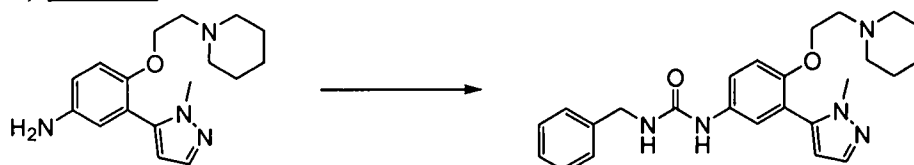
concentra hasta obtener un residuo oleoso que se purifica por cromatografía flash (SiO₂, elución en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose el Compuesto 33 en forma de un sólido blanquecino ceroso con un rendimiento del 90,6%. LCMS m/z (%) = 387 (M+H, 100).

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 (SiO₂, elución en gradiente de CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose el Compuesto 35 en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 81,2%. LCMS m/z (%) = 419 (M+H, 100).

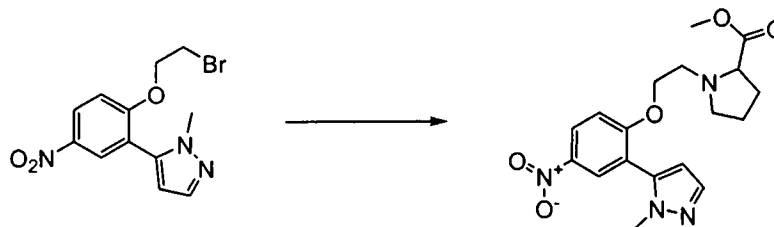
Ejemplo 1.5: Preparación de 1-bencil-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea (Compuesto 44). Método F



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 (SiO₂, elución en gradiente de CH₂Cl₂/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-d₆) 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).

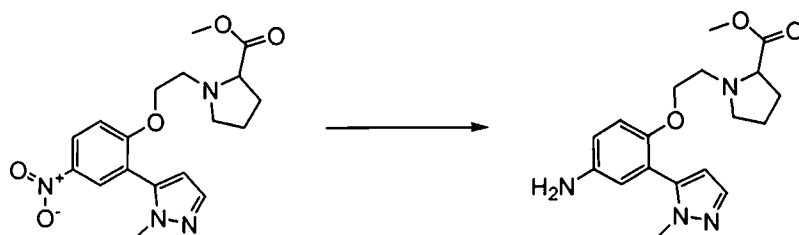
Ejemplo 1.6: Preparación del éster metílico del ácido 1-{2-[4-[3-(2,4-difluoro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico (Compuesto 125).

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



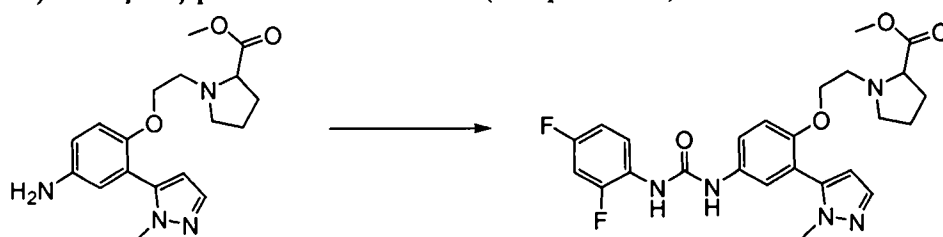
A 5-[2-(2-bromo-etoxi)-5-nitro-fenil]-1-metil-1H-pirazol (200,0 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se agrega DIEA y después se agrega H-DL-Pro-OMe. La mezcla de reacción se calienta con microondas a 170 °C durante 20 min y luego se purifica por HPLC preparativa. Se recogen las fracciones apropiadas 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



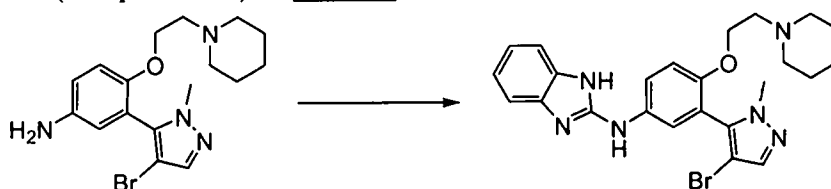
Se trata el éster metílico del ácido 1-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenoxi]-etil}-pirrolidina-2-carboxílico (150,0 mg) en metanol (15 mL) con una cantidad catalítica de paladio sobre carbón activado (10% en peso, Degussa), se desgasifica con argón y después se deja burbujear hidrógeno de un 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).



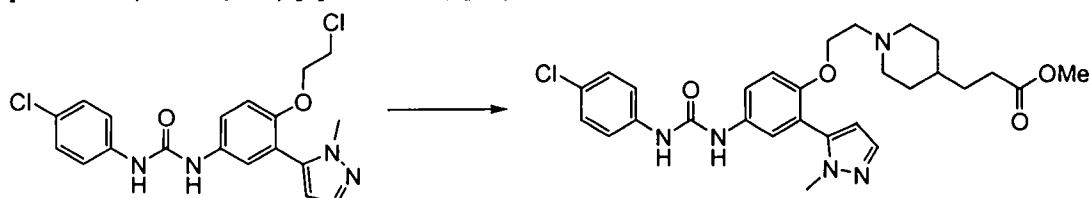
El compuesto del título se prepara en forma semejante al Método F, obteniéndose un aceite incoloro. LCMS m/z (%) = 500 (M+H, 100).

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



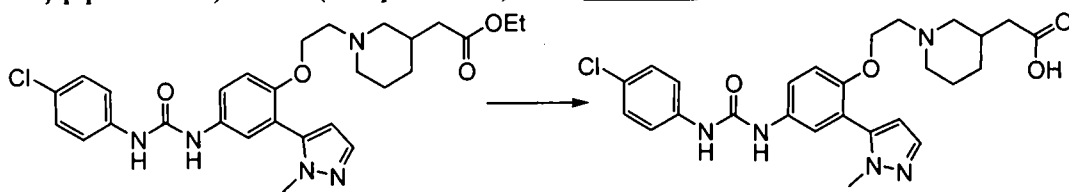
A una mezcla de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,105 g, 0,28 mmol) y 2-clorobenzimidazol (0,057 g, 0,33 mmol) en etanol (1 mL), se agregan dos gotas de HCl 1 N. La mezcla de reacción se calienta con microondas a 180 °C durante 1 hora, se concentra y se purifica 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 ⁷⁹Br, 100), 497 (M+H ⁸¹Br, 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



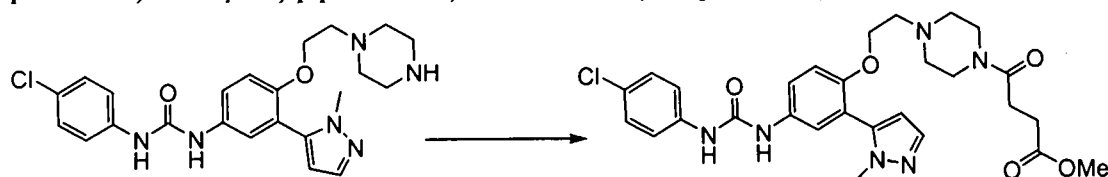
Una mezcla de 1-[4-(2-cloro-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (0,104 g, 0,257 mmol), éster metílico del ácido 3-piperidin-4-il-propiónico (0,108 g, 0,631 mmol), y carbonato de potasio (0,143, 1,03 mmol) en DMA (4,5 mL) se calienta por irradiación de microonda a 150 °C durante 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 C₂₈H₃₄ClN₅O₄ 539,23, hallada 540,4 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-d₃) 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



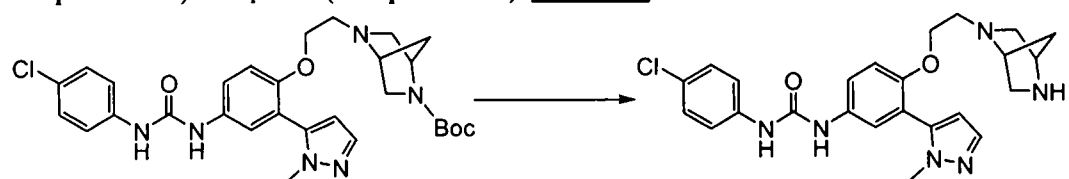
A una solución revuelta del éster etílico del ácido (1-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidin-3-il)-acético (sal TFA, 0,038 g, 0,058 mmol) en una mezcla de THF (0,9 mL), MeOH (0,3 mL), y H₂O (0,3 mL) se agrega hidróxido de litio monohidrato (0,044 g, 1,05 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



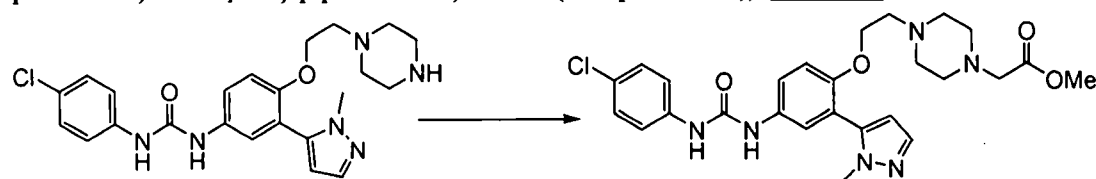
A una solución revuelta de 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-fenil]-urea (sal HCl, 0,033 g, 0,067 mmol) y DIEA (0,035 g, 46 μL, 0,266 mmol) en THF (5 mL) se agrega 4-cloro-4-oxo-butirato de metilo (0,011 g, 46 μL, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla se entibia hasta 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-butílico 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⁺).

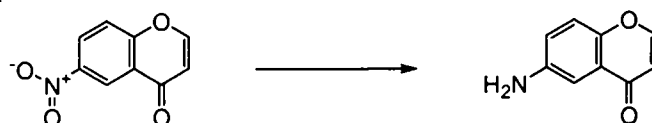
Ejemplo 1.12: Preparación del éster metílico del ácido (4-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperazin-1-il)-acético (Compuesto 209). Método N



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).

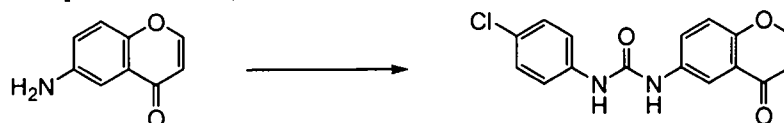
Ejemplo 1.13: Preparación de 1-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 17). Método O – Comprende los Pasos 1.13a hasta 1.13c para producir un fenol.

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



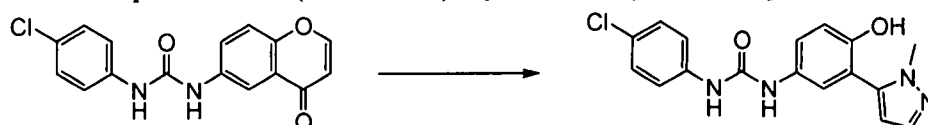
A una solución de 6-nitrocromona (2,0 g, 10,5 mmol) en metanol/acetato de etilo (100 mL/20 mL) purgado con argón, se agrega catalizador de Pd al 5%/C (Degussa-húmedo, 0,5 g). Se burbujea gas hidrógeno a través de la lechada, con agitación por 2 h, hasta que el análisis por LCMS y TLC muestran una conversión 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.



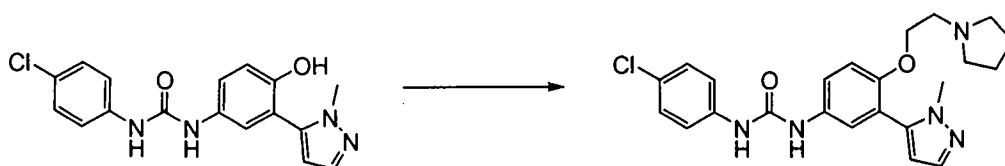
A una lechada revuelta y calentada (80 °C) de 6-aminocromona (3,0 g, 18,6 mmol) en tolueno (200 mL) se agrega isocianato de 4-clorofenilo (3,2 g, 20,5 mmol) y la mezcla se somete a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría y el precipitado se filtra y se lava con metanol. El residuo se 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.



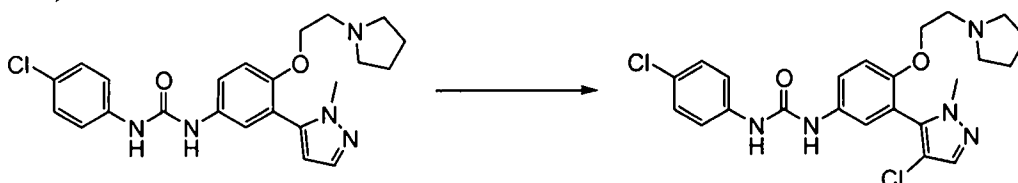
A una solución revuelta y enfriada con hielo de metil-hidrazina (1,46 g, 31,6 mmol) en piridina se agrega una lechada de 1-(4-cloro-fenil)-3-(4-oxo-4H-cromen-6-il)-urea (2,5 g, 7,9 mmol) en piridina a lo largo de un período de 10 min. La mezcla de reacción se revuelve a esta temperatura durante 2 horas 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.

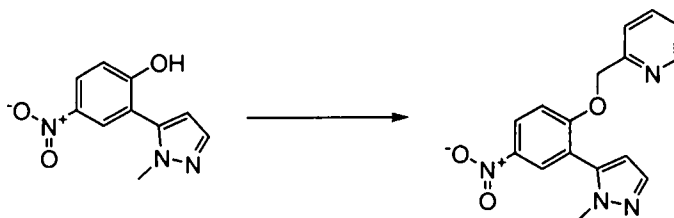


A una solución de 1-(4-cloro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-urea en metanol frío se agrega una solución de *N*-cloro-succinimida (0,044 g, 0,3215 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se revuelve durante 60 minutos. Luego el metanol se evapora y el residuo 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.

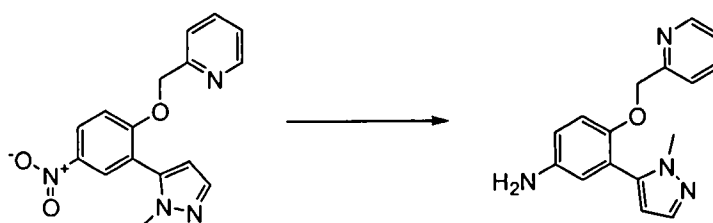
Método P



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⁺).

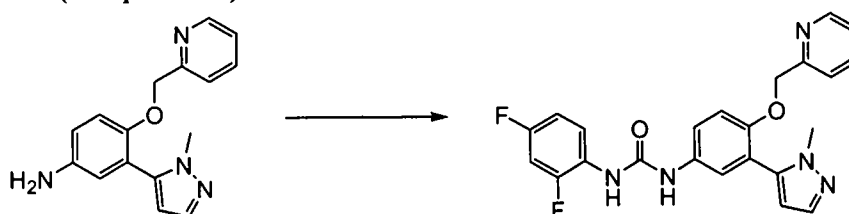
Paso 1.14b: Preparación de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenilamina.

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^+).

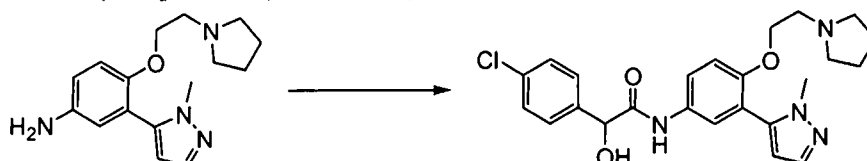
Paso 1.14c: Preparación de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenil]-urea (Compuesto 28).



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).

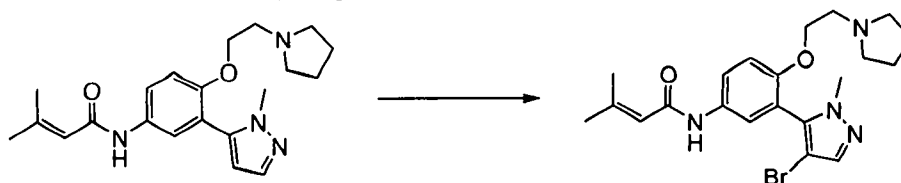
Método R



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).

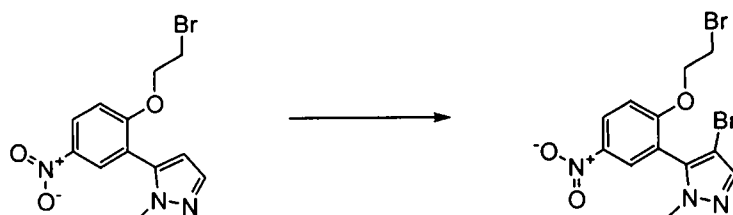
Método S



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^+).

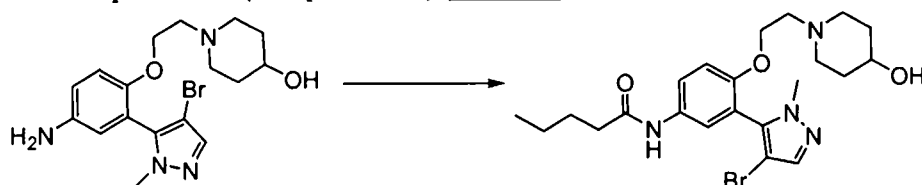
Ejemplo 1.17: Preparación de 4-bromo-5-[2-(2-bromo-etoxi)-5-nitro-fenil]-1-metil-1H-pirazol.

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⁺).

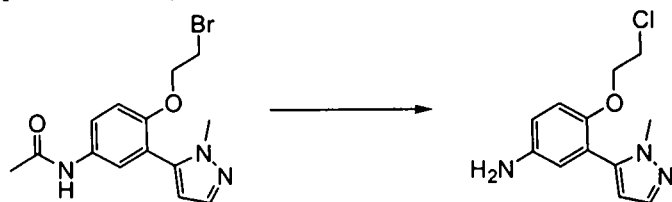
Ejemplo 1.18: Preparación de la {3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxy]-fenil}-amida del ácido pentanoico (Compuesto 179). Método U



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⁺).

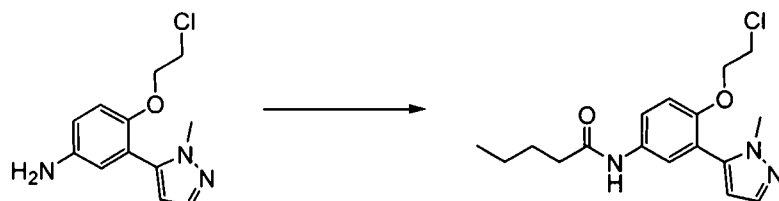
Ejemplo 1.19: Preparación de la [4-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etoxy]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido pentanoico (Compuesto 203).

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.

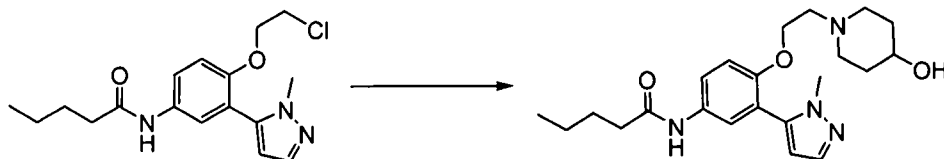
Paso 1.19b: Preparación de la [4-(2-cloro-etoxy)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida del ácido pentanoico.



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),

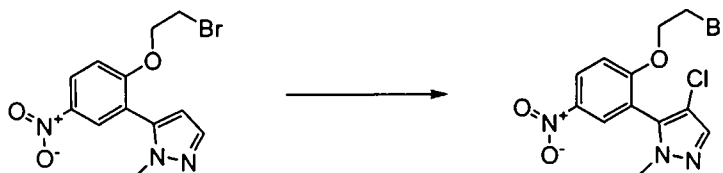
7,44 (s, br, 1H), 7,59-7,60 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 2,53$ Hz, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}ClN_3O_3$ 335,1, hallada 336,3 (MH^+).

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



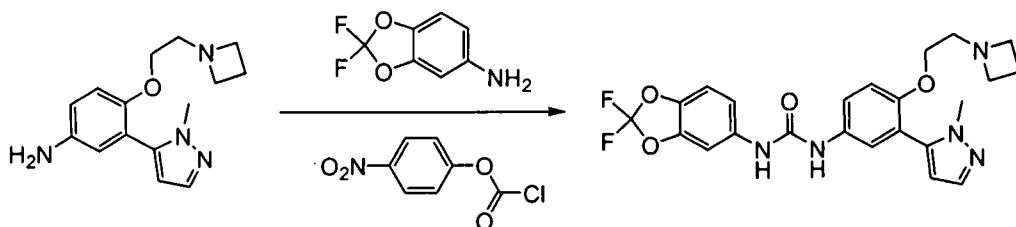
Una mezcla de ácido pentanoico [4-(2-cloro-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-amida (50 mg, 0,15 mmol), 4-hidroxipiperidina (18 mg, 0,18 mmol), carbonato de potasio (31 mg, 0,225 mmol) y una cantidad catalítica de yoduro amónico de tetrabutilo en DMF (1 mL) se calienta con microondas a $100^\circ C$ 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



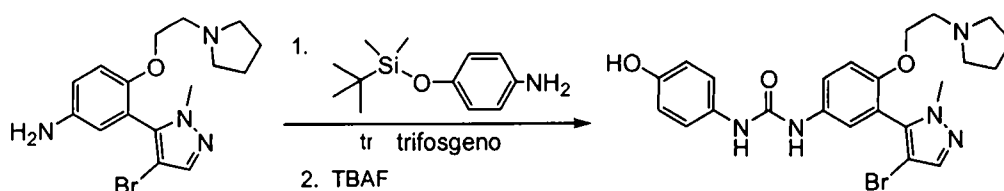
Una mezcla de 5-[2-(2-bromo-etoxi)-5-nitro-fenil]-1-metil-1H-pirazol (470 mg, 1,44 mmol), y *N*-clorosuccinimida (1,44 mmol, 1,0 eq) en 2 mL de DMF se revuelve a $100^\circ C$ durante 20 minutos en el microonda. La reacción de la mezcla se detiene con agua, se extrae con acetato de etilo, y se seca al 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 $C_{12}H_{11}^8BrClN_3O_3$ 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



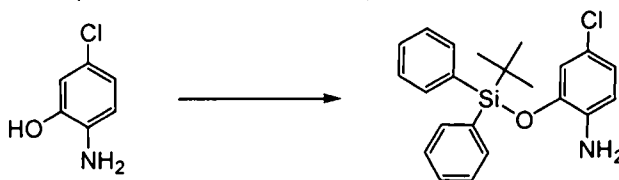
A una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (51,5 mg, 0,255 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 mL) y piridina (50 μL) se agrega 5-amino-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (32 μL , 0,275 mmol). Después de 1 hora, se agrega 4-(2-azetidin-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (47,4 mg, 0,147 mmol) 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



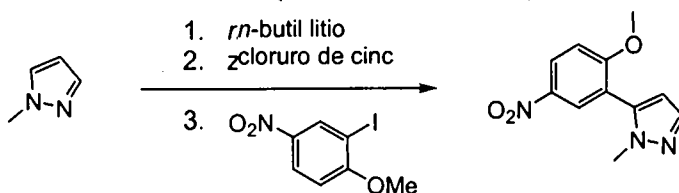
A una solución de trifosgeno (19,7 mg, 0,066 mmol) en THF (4 mL) se agrega 4-(ter-butyl-dimetil-silaniloxy)-fenilamina (48,4 mg, 0,217 mmol). Después de 1 hora, se agrega 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (62,3 mg, 0,171 mmol) en THF (5 mL) y 30 min. después se 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



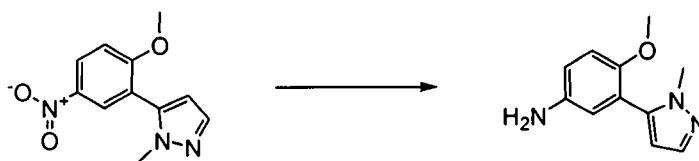
Se disuelven 2-amino-5-clorofenol (0,949 g, 6,61 mmol), *ter*-butilclorodifenilsilano (2,50 mL, 9,61 mmol) e imidazol (1,335 g, 19,6 mmol) en THF (50 mL). Varios días después, la mezcla de reacción se concentra, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna de SiO₂ (eluyente: 45% 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



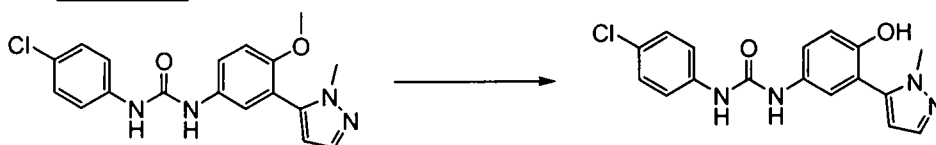
Una solución de *N*-metilpirazol (5,12 g, 62,4 mmol) en THF (100 mL) se enfría hasta -78 °C y se agrega *n*-butil-litio 2,5 M en hexano (27,5 mL, 68,8 mmol). Después de revolver durante 30 minutos a la misma temperatura, se agregan cloruro de cinc 0,5 M en THF (107 mL, 53,5 mmol) y cloruro de cinc 1 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



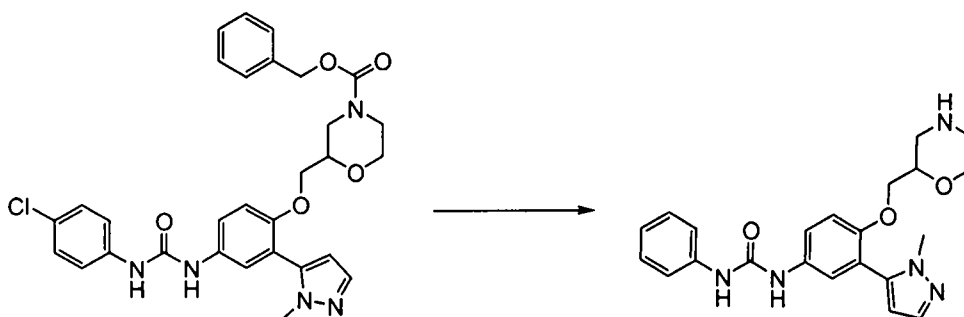
A una solución de 5-(2-metoxi-5-nitro-fenil)-1-metil-1H-pirazol (7,95 g, 34,1 mmol) en ácido acético (250 mL) se agrega cinc en polvo (11,7 g, 179 mmol) en porciones, con enfriamiento en un baño de hielo, a lo largo de un período de 10 minutos. Después de revolver durante 30 min a temperatura ambiente, 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



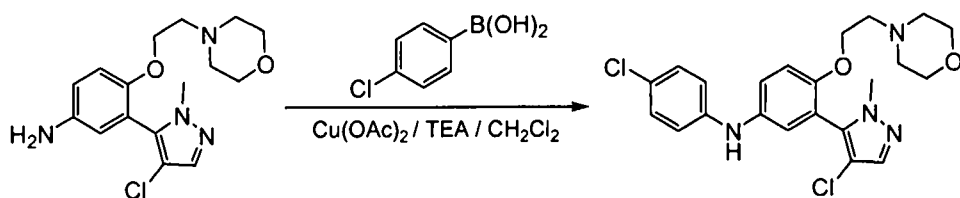
A una mezcla de 1-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-metoxi-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (6,35 g, 17,8 mmol) y dicloroetano (500 mL), se agrega tribromoborano (10 mL, 106 mmol). La mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente. Después de revolver durante el fin de semana, la mezcla se enfria en un 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-d₄) 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).

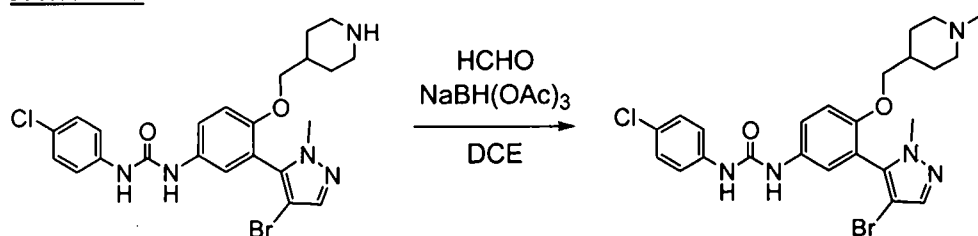
Ejemplo 1.28: Aminación con ácido borónico y acetato de cobre(II), preparación de [3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-(4-cloro-fenil)-amina (Compuesto 305). Método AF



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).

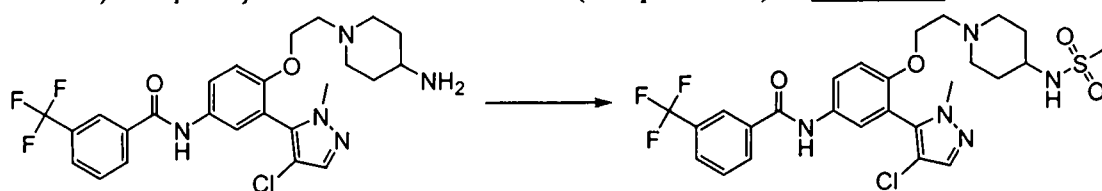
Ejemplo 1.29: Aminación reductiva, preparación de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 335).

Método AG



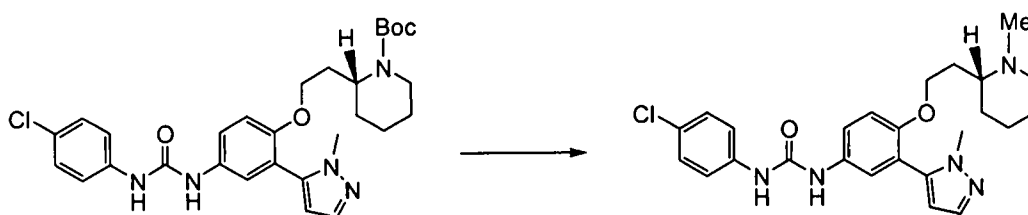
Una mezcla de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (0,030 g, 0,06 mmol) y formaldehído (solución acuosa al 37%, 0,015 mL, 0,18 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (0,025 g, 0,12 mmol). La mezcla se revuelve 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**



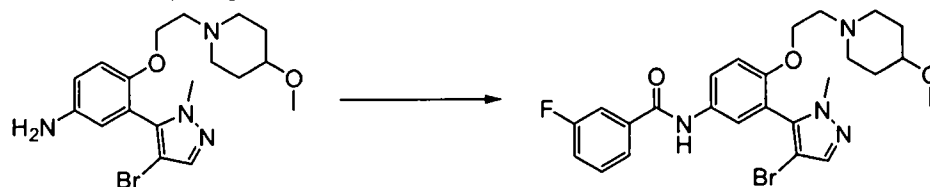
Se disuelve N-[4-[2-(4-amino-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (0,038 g, 0,073 mmol) en DMA (2,0 mL) en un vial con una barra de agitación. Se agrega cloruro de metanosulfonilo (0,0085 g, 0,11 mmol) y la reacción se revuelve a temperatura ambiente 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+H ^{35}Cl , 100), 602 (M+H ^{37}Cl , 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**



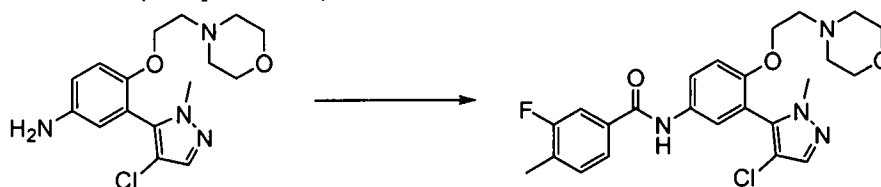
Se agrega el éster ter-butilico del ácido 2-{2-[4-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-piperidina-1-carboxílico (240 mg, 0,434 mmol) a una solución de LiAlH_4 1 M en THF (3,472 mL, 3,472 mmol) y THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 75 °C durante 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 $\text{C}_{25}\text{ClH}_{30}\text{N}_5\text{O}_2$ 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).



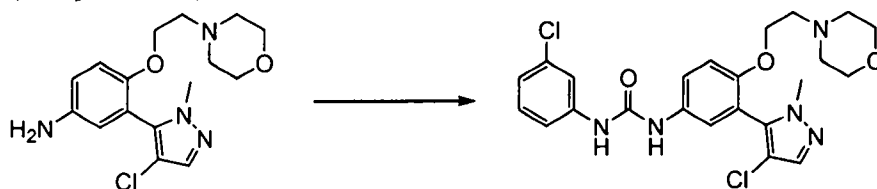
A una solución de 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-(4-metoxipiperidin-1-il)etoxi)bencenamina (0,024 g, 0,060 mmol) en CH_2Cl_2 (0,9 mL) se agregan cloruro de 3-fluorobenzoylo (0,0086 mL, 0,0714 mmol) y trietilamina (0,011 mL, 0,077 mmol). La reacción se revuelve durante 1 h, y se concentra y 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-morfolino-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-metil-benzamida (Compuesto 559).



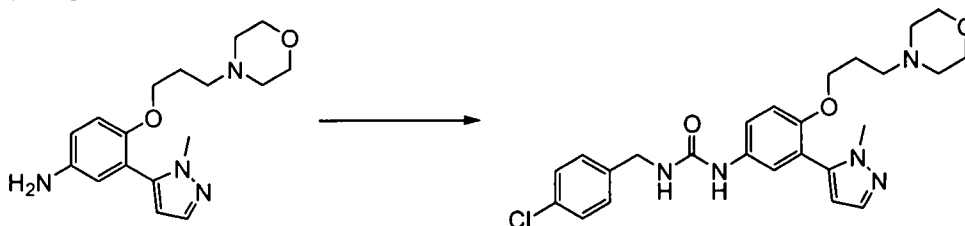
A una solución de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolino-4-il-etoxi)-fenilamina (0,040 g, 0,12 mmol) en CH_2Cl_2 (1,8 mL) se agregan cloruro de 3-fluoro-4-metilbenzoylo (0,025 mL, 0,14 mmol) y trietilamina (0,022 mL, 0,15 mmol). La reacción se revuelve durante 1 h, y se concentra y se purifica 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).



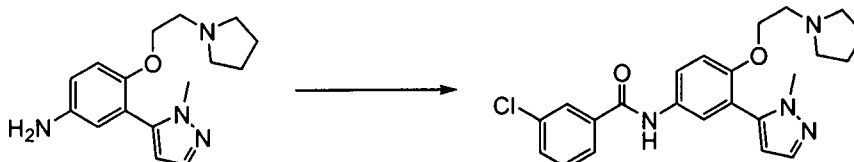
Una solución de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (0,040 g, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se trata con isocianato de 3-clorofenilo (0,015 mL, 0,125 mmol). La reacción se revuelve durante la noche, y se concentra y se purifica por RP-HPLC. Por liofilización se obtiene la sal TFA en forma de un sólido café (0,016 g, 27%). LCMS m/z (%) = 490 (M+H ³⁵Cl³⁵Cl, 100), 492 (M+H ³⁵Cl³⁷Cl, 76), 494 (M+H ³⁷Cl³⁷Cl, 15). ¹H NMR (400 MHz, 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).



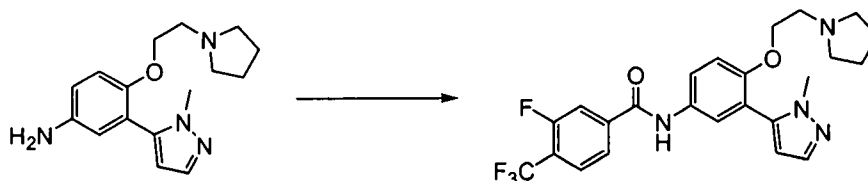
Una solución de 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-morfolinopropoxi) bencenamina (0,025 g, 0,079 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 mL) se trata con 4-cloroisocianato de bencilo (0,012 mL, 0,083 mmol). La reacción se revuelve durante 1 h, y se concentra y se purifica por RP-HPLC. Por liofilización se obtiene la sal TFA en forma de un sólido blanco (0,037 g, 78%). LCMS m/z (%) = 484 (M+H ³⁵Cl, 100), 486 (M+H ³⁷Cl, 38). ¹H NMR (400 MHz, 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 CH₂Cl₂ (1,5 mL) se agregan cloruro de 3-clorobenzoylo (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 (M+H ³⁵Cl, 100), 427 (M+H ³⁷Cl, 42). ¹H NMR (400 MHz, 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).

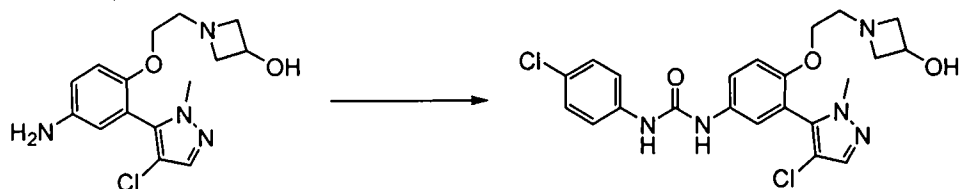
Ejemplo 1.37: Preparación de 3-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 487).



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 CH₂Cl₂ (1,5 mL) se agregan cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoylo (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 (M+H, 100). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 10,55 (s, 1H), 8,07-7,95 (m, 3H), 7,88 (dd, *J* = 2,6, 9,0 Hz, 1H),

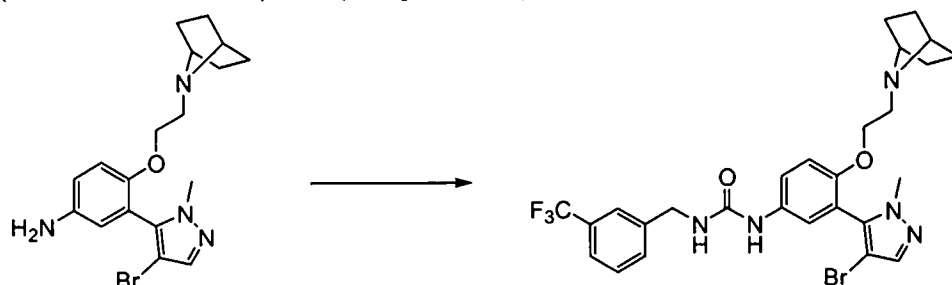
7,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H).

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).



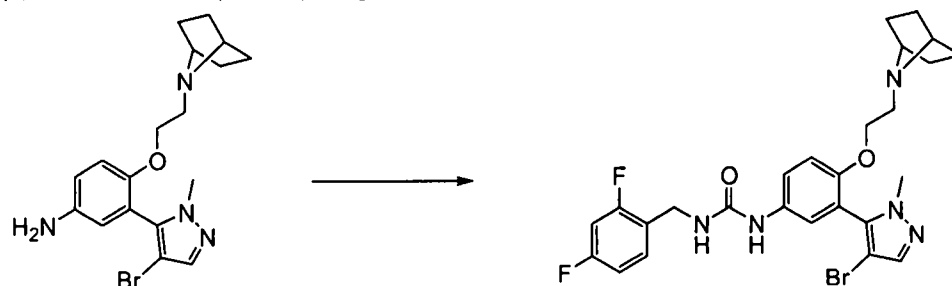
Se agrega isocianato de 4-clorofenilo (19,0 mg, 0,124 mmol) a una solución de 1-{2-[4-amino-2-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-etil}-azetidin-3-ol (40,0 mg, 0,124 mmol) en diclorometano (2,0 mL) y DMF (0,1 mL), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentra 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 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 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).

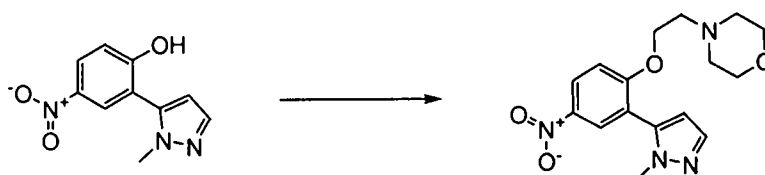
Ejemplo 1.40: Preparación de 1-[4-[2-(7-aza-biciclo[2,2,1]hept-7-il)-etoxi]-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-(2,4-difluoro-bencil)-urea (Compuesto 734).



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).

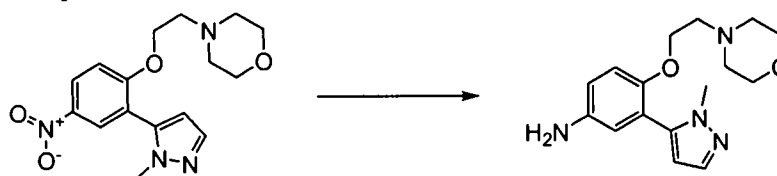
Ejemplo 1.41: Preparación de 4-fluoro-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 281).

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.



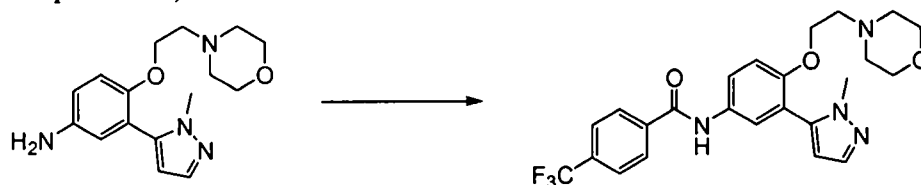
A una solución de 4-{2-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-nitro-fenoxi]-etil}-morfolina (1,913 g, 2,88 mmol), en solución saturada de cloruro de amonio (6 mL), agua (6 mL) y THF (12 mL), se agrega cinc en polvo (1,123 g, 6 eq) a 0 °C. La mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante 1 hora y después 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).



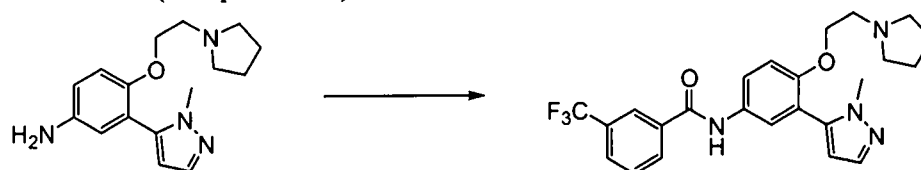
Una mezcla de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (200 mg, 0,66 mmol), cloruro de 2,4-difluoro-benzoilo (140 mg, 1,2 eq), y trietilamina (0,2 mL, 2 eq) en 3 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto 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).



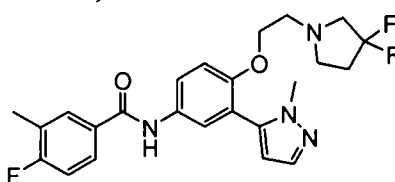
Una solución de HATU (98,0 mg, 0,260 mmol), trietilamina (55,7 μ L, 0,400 mmol) y ácido 4-trifluorometil-benzoico (49,0 mg, 0,260 mmol) en THF (1,0 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (60,0 mg, 0,200 mmol) 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).



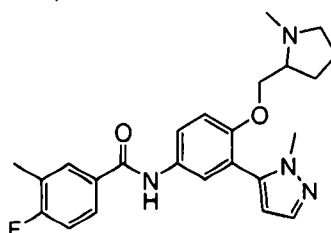
Una solución de HATU (113 mg, 0,30 mmol), trietilamina (55,7 μ L, 0,400 mmol) y ácido 3-trifluorometil-benzoico (57 mg, 0,30 mmol) en DMF (1,0 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina (57,0 mg, 0,200 mmol), 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^+).

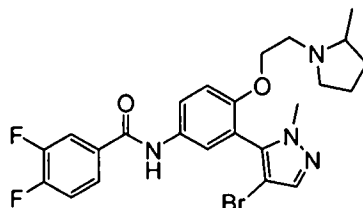
Ejemplo 1.45: Preparación de 4-fluoro-3-metil-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-((S)-1-metil-pirrolidin-2-ilmetoxi)-fenil]-benzamida (Compuesto 547).



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

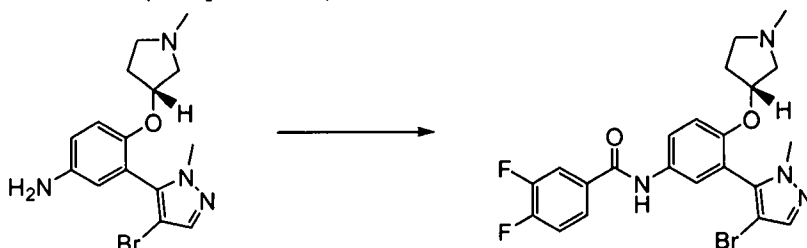
1 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco (sal TFA, 92 mg, rendimiento del 95%). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{27}FN_4O_2$ 422,2, hallada 423,2 (MH^+).

5 **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^+).

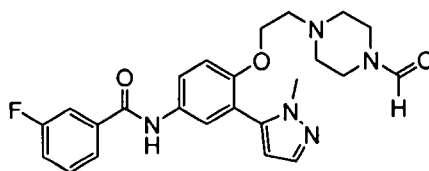
30 **Ejemplo 1.48: Preparación de N-[4-[2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 586).**



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 $C_{24}H_{25}F_3 N_4 O_3$ 474,2, hallada 475,3 (MH^+).

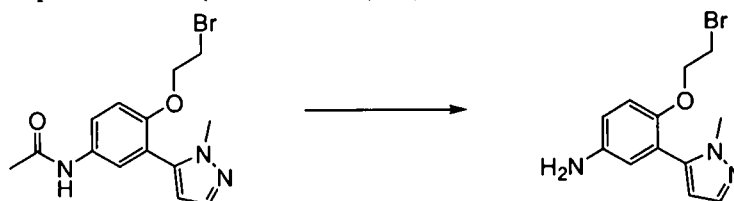
Ejemplo 1.49: Preparación de 3-fluoro-N-[4-[2-(4-formil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 752).



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).

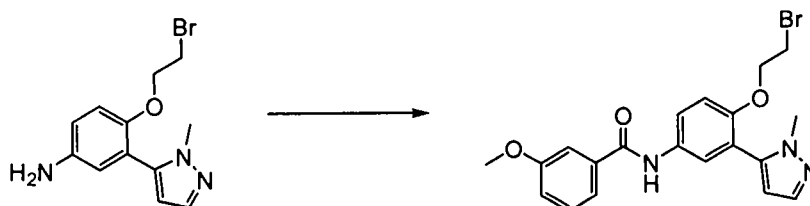
Ejemplo 1.50: Preparación de N-[4-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (Compuesto 755).

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



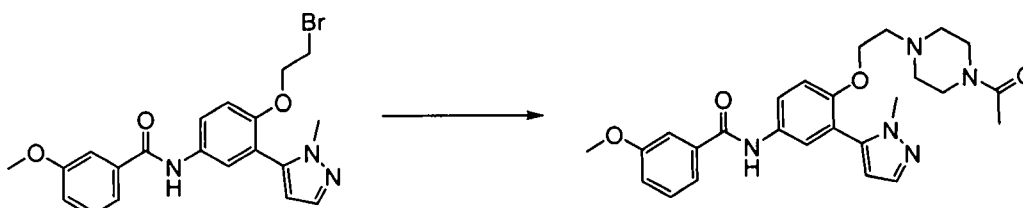
A una solución de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-acetamida (3 g, 8,9 mmol) en metanol (6 mL) se agrega ácido sulfúrico (2,2 mL, 42 mmol, 4,78 eq) a 0 °C, con agitación. La mezcla de reacción se somete a reflujo a 90 °C durante 1 hora 20 minutos. La reacción se detiene con agua, 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.



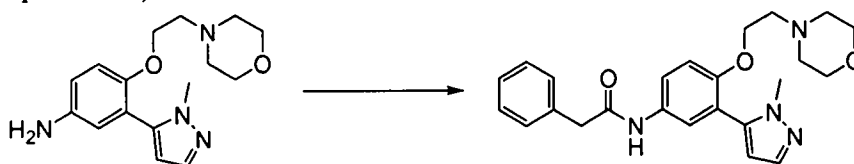
Una mezcla de 4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (1,012 g, 3,417 mmol), cloruro de 3-metoxi-benzoilo (700 mg, 1,2 eq), y trietilamina (1,0 mL, 2 eq) en 5 mL de THF se revuelve a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del 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.



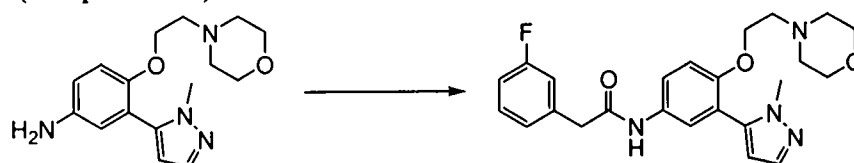
Una mezcla de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-metoxi-benzamida (90 mg, 0,21 mmol), y 1-piperazin-1-il-etanona (32 mg, 1,2 eq), y K₂CO₃ (116 mg, 4,0 eq) en 2 mL de DMF se revuelve a 120 °C durante 20 minutos en un microonda. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido blanco que es la sal TFA (97 mg, 97%). ¹H NMR (Acetona-d₆, 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 C₂₆H₃₁N₅O₄ 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).



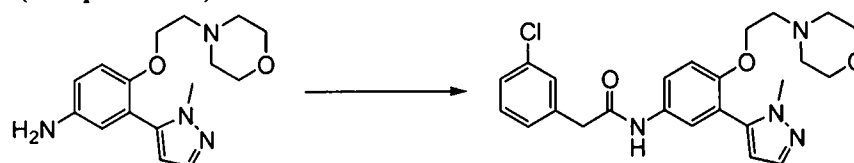
Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 µL, 0,300 mmol) y ácido fenilacético (20,4 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla se 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-d₄) 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 µL, 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-d₄) 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).

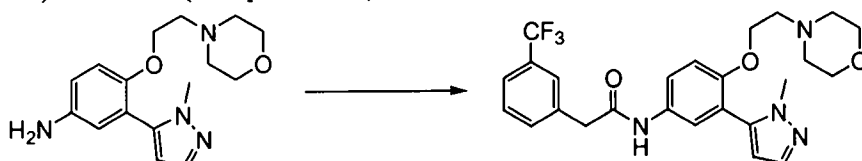
Ejemplo 1.53: Preparación de 2-(3-cloro-fenil)-N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-acetamida (Compuesto 767).



Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 µL, 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

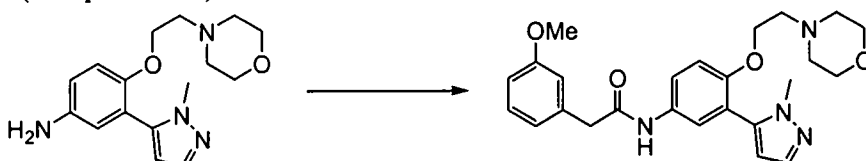
con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora a sequedad. El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (33 mg, 58%). LCMS m/z (%) = 455,3 (M+H 100). ^1H NMR (500 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).



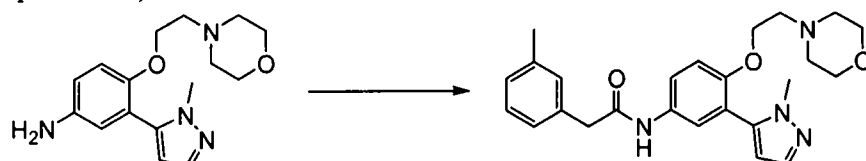
Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μL , 0,300 mmol) y ácido 3-trifluorometilfenilacético (30,6 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), 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).

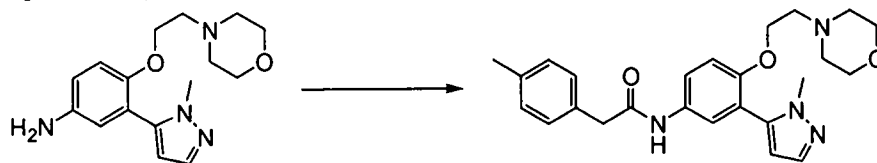
Ejemplo 1.56: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-m-tolil-acetamida (Compuesto 770).



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.

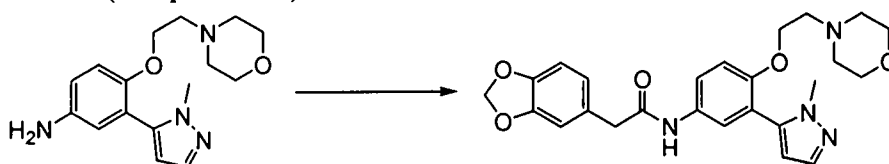
El producto impuro se purifica por RP-HPLC y se liofiliza, obteniéndose una sal TFA en forma de un aceite amarillo (49 mg, 89%). LCMS m/z (%) = 435,3 (M+H 100). ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 2,31 (s, 3 H), 2,89 - 3,27 (m, 2 H), 3,47 - 3,54 (m, 2 H), 3,58 - 4,00 (m, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,70 (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).



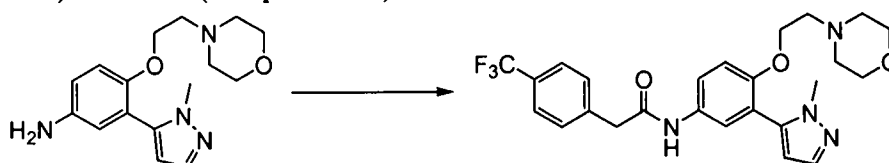
Una solución de HATU (57,0 mg, 0,150 mmol), trietilamina (41,8 μL , 0,300 mmol) y ácido p-tolilacético (22,5 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,3 mL) se revuelve a temperatura ambiente. Después de 15 min, se agrega 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,100 mmol), y la mezcla 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).

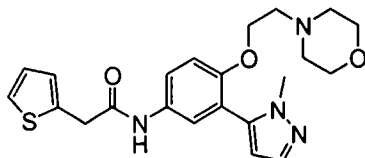
Ejemplo 1.59: Preparación de N-[3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-2-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida (Compuesto 794).



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

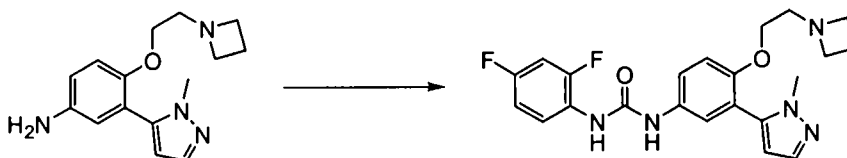
cloruro de acetilo (13 μ L, 0,2 mmol) en metanol, y la solución se evapora a sequedad. El residuo se vuelve a disolver en metanol y se evapora. El residuo se disuelve en agua y se liofiliza, obteniéndose una sal HCl en forma de un sólido blanco (17 mg, 36%). LCMS m/z (%) = 489,3 (M+H 100). ^1H NMR (500 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).



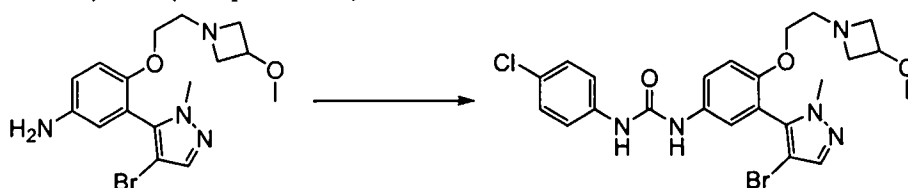
Se agrega anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (al 50% en EtOAc, 106 μ L, 0,20 mmol) a una mezcla de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-anilina (30,2 mg, 0,10 mmol), ácido 2-tienilacético (13 mg, 0,09 mmol), y trietilamina (123 μ L, 0,9 mmol) en acetato de etilo (0,1 mL), 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).

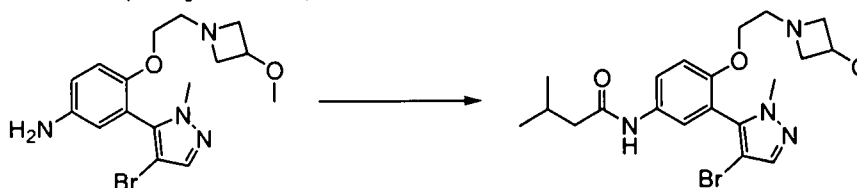
Ejemplo 1.62: Preparación de 1-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-(3-metoxi-azetidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 267).



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,

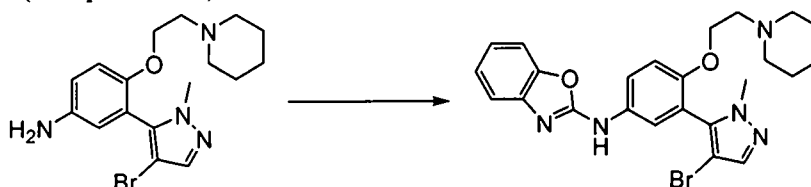
1H), 7,47 (d, $J = 8,94$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 2,70$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,91$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 9,03$ Hz, 1H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,83 (quint, $J = 5,80$ Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,74-2,56 (m, 4H).

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



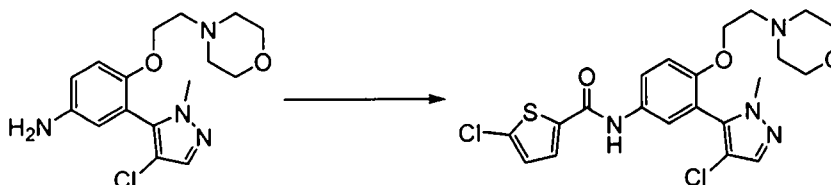
10 A una solución de 3-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-(3-metoxiazetidin-1-il)etoxi)benzenamina (40,3 mg, 0,107 mmol) y piridina (35 μ L) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agrega cloruro de isovalerilo (15 μ L, 0,122) y se revuelve durante dos horas. El material resultante se purifica por HPLC. El producto 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).



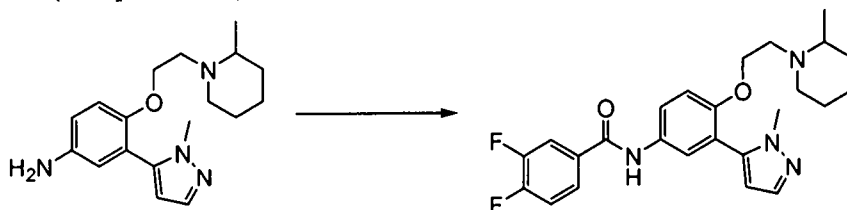
20 A una mezcla de 3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina (0,034 g, 0,09 mmol) y 2-clorobenzoxazol (0,016 g, 0,11 mmol) en isopropanol (1 mL), se agrega DIEA (0,031 mL, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 $^{\circ}\text{C}$ durante 4 días, se concentra 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 9 (m, 2H).

30 **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).**



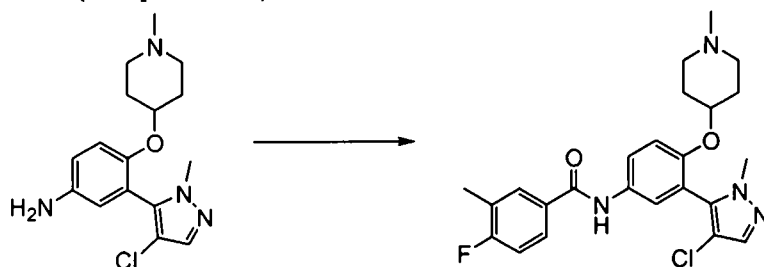
35 A una mezcla de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (0,100 g, 0,3 mmol), ácido 5-clorotiofeno-2-carboxílico (0,049 g, 0,3 mmol), y HATU (0,114 g, 0,3 mmol) en DMF (4 mL), se agrega DIEA (0,157 mL, 0,9 mmol), y luego la mezcla de reacción se revuelve a temperatura 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).



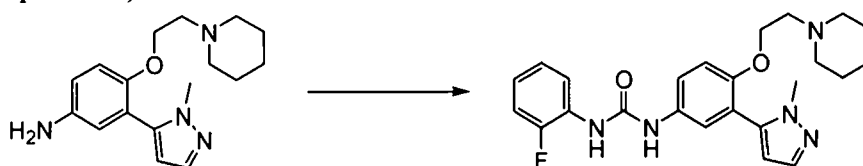
Se revuelve una mezcla de 4-[2-(2-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (0,031 g, 0,1 mmol), cloruro de 3,4-difluorobenzoylo (0,015 mL, 0,12 mmol) y trietilamina (0,018 mL, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche y se concentra, 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).



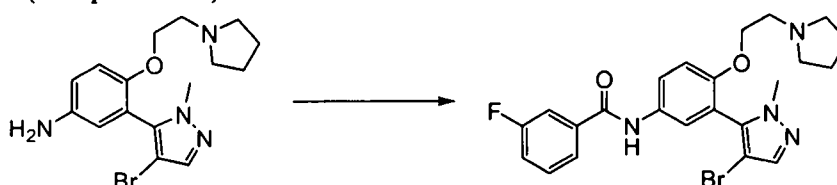
Se revuelve una mezcla de 3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-fenilamina (0,040 g, 0,12 mmol), cloruro de 4-fluoro-3-metilbenzoylo (0,026 g, 0,12 mmol) y trietilamina (0,016 mL, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1,5 mL) a temperatura ambiente durante la noche y se concentra, 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).



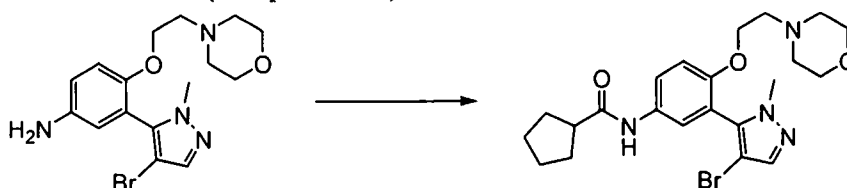
Una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilamina (21,0 mg, 0,07 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trata con isocianato de 2-fluorofenilo (0,074 mmol), luego la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche y se concentra, obteniéndose un 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-d₆) 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). ^{1} H 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).

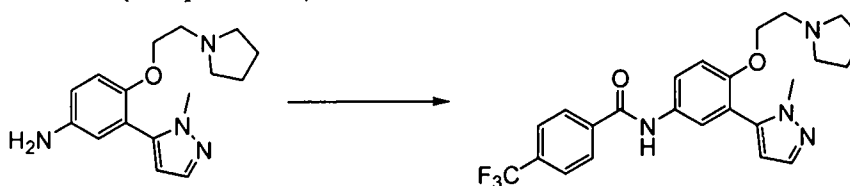
Ejemplo 1.70: Preparación de la [3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico (Compuesto 310).



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)

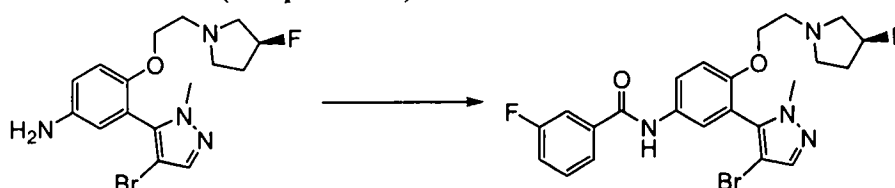
se calienta en un microonda a 100 °C durante 30 min. El producto impuro se purifica por HPLC, obteniéndose el compuesto del título (20 mg, 21%) en forma de un sólido café que es la sal TFA. ^{1} H NMR (CD $_3$ CN, 400 MHz) δ 1,66-1,95 (m, 8H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,85-3,02 (m, 2H), 3,13-3,27 (m, 2H), 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 C $_{22}$ H $_{29}$ ^{79} BrN $_4$ 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. ^{1} H 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 C $_{24}$ H $_{25}$ F $_3$ N $_4$ O $_2$ 458,2, hallada 459,4 (MH $^+$).

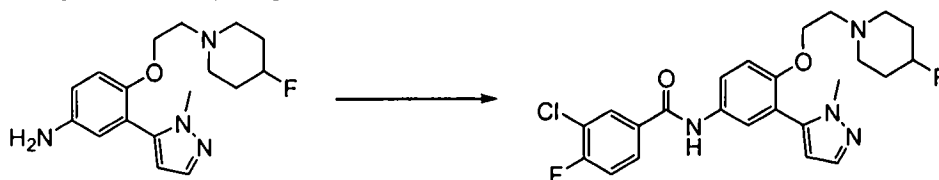
Ejemplo 1.72: Preparación de N-{3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-[2-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-etoxi]-fenil}-3-fluoro-benzamida (Compuesto 475).



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^+).

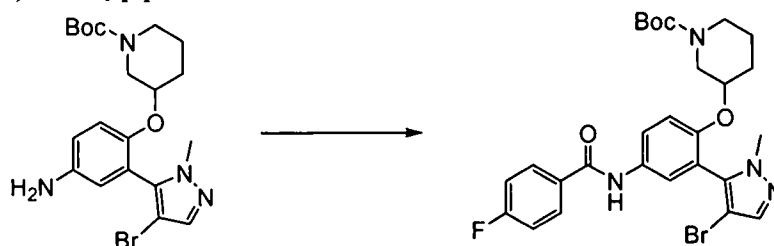
Ejemplo 1.73: Preparación de 3-cloro-4-fluoro-N-[4-[2-(4-fluoro-piperidin-1-il)-etoxi]-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-benzamida (Compuesto 538).



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-clorobenzoylo (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^+).

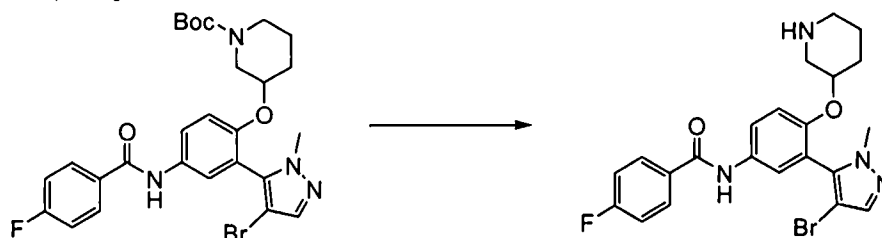
Ejemplo 1.74: Preparación de N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-4-fluorobenzamida (Compuesto 396).

Paso 1.74a: Preparación del éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluorobenzoylamino)-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-fluorobenzoylamino)-fenoxi]-piperidina-1-carboxílico (36 mg, 32%) en forma de un sólido blanco. MS hallado, 573,5 y 575,5.

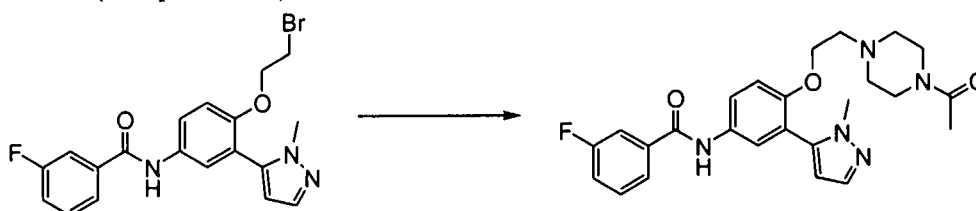
Paso 1.74b: Preparación de N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-4-fluorobenzamida (Compuesto 396).



Al éster ter-butilico del ácido 3-[2-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(4-fluorobenzoylamino)-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

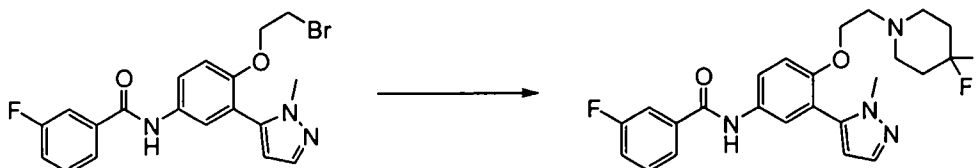
(m, 2H), 8,85-9,02 (m, 1H), 9,15-9,30 (m, 1H), 10,4 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{22}H_{22}BrFN_4O_2$ 472,1, hallada 473,3/475,3 (MH^+).

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).



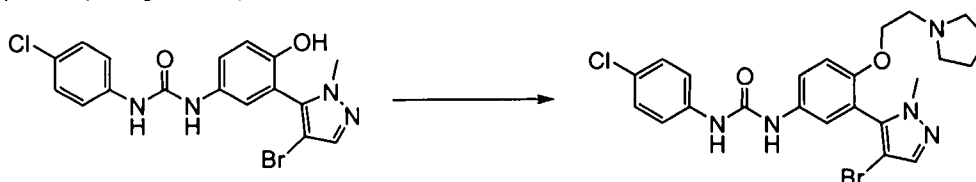
Se calienta una mezcla de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (105 mg, 0,251 mmol), 1-acetilpiperazina (34 mg, 0,264 mmol) y carbonato de potasio (42 mg, 0,301 mmol) en DMF (3 mL) en un microonda a 120 °C durante 20 min. La mezcla se purifica por HPLC, obteniéndose 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).



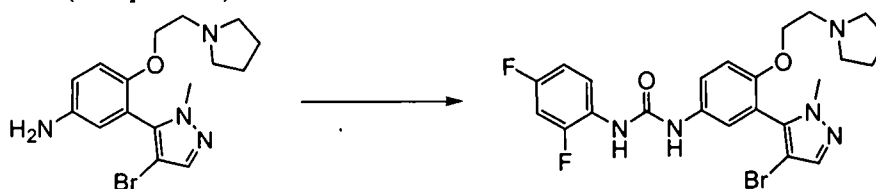
Se calienta una mezcla de N-[4-(2-bromo-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-3-fluoro-benzamida (104 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (43 mg, 0,275 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0,75 mmol) en DMF (2 mL) en un microonda a 120 °C durante 20 min. El producto impuro se purifica 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 trifenil-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 trifenil-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).

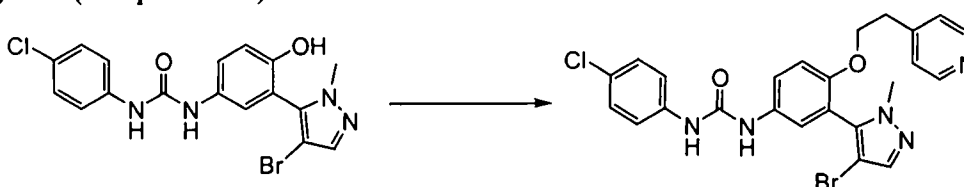
Ejemplo 1.78: Preparación de 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea (Compuesto 5).



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

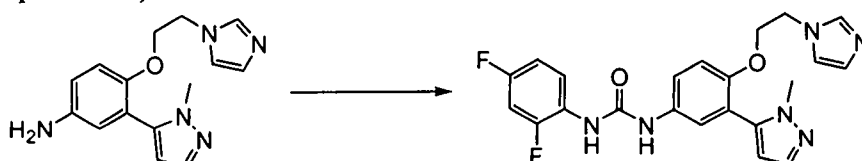
(2x, 50 mL). La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra y se evapora a sequedad, obteniéndose 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(2,4-difluoro-fenil)-urea en forma de un sólido incoloro, con un rendimiento del 59%. LCMS m/z (%) = 520 (M+H ⁷⁹Br, 100), 522 (M+H ⁸¹Br, 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 ¼ 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 ⁷⁹Br, 100), 528 (M+H ⁸¹Br, 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).

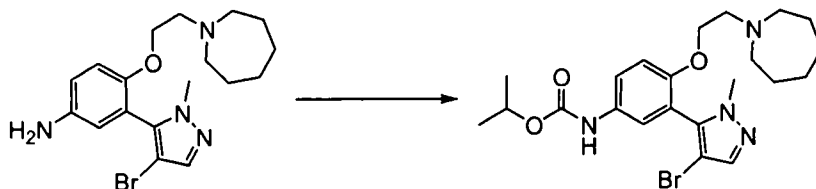
Ejemplo 1.80: Preparación de 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea (Compuesto 219).



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

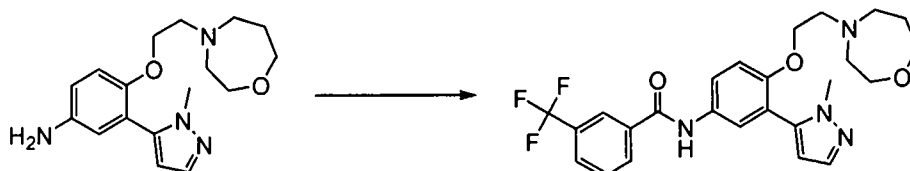
impuro se disuelve en 5,0 mL de DMSO y se purifica por RP-HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose la 1-(2,4-difluoro-fenil)-3-[4-(2-imidazol-1-il-etoxi)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenil]-urea en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 75%. LCMS m/z (%) = 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).



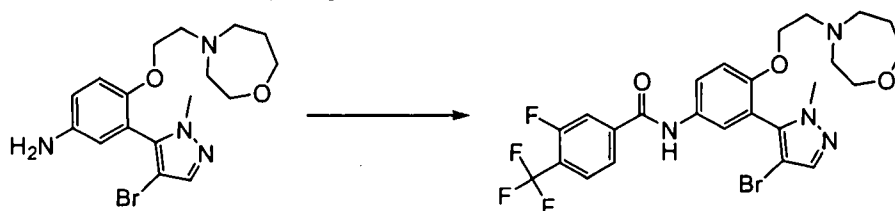
A una solución de 4-(2-azepan-1-il-etoxi)-3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-fenilamina (0,06 g, 0,1539 mmol) en 2,0 mL de DMA se agrega cloroformiato de isopropilo (0,021 g, 0,1687 mmol), y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye hasta 5,0 mL con 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).

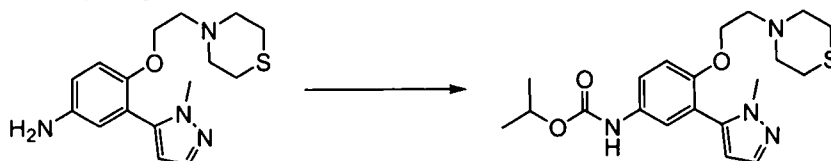
Ejemplo 1.83: Preparación de N-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-[1,4]oxazepan-4-il-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-trifluorometil-benzamida (Compuesto 606).



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

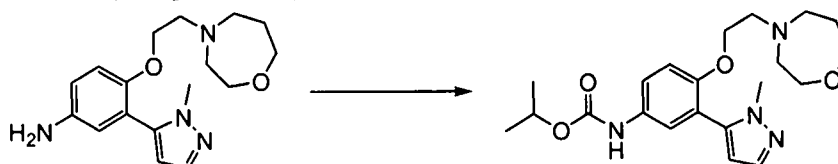
lentamente cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoilo (0,0278 mL, 0,182 mmol) y la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluye hasta 5,0 mL con DMSO y se purifica por RP-HPLC. Se recogen las fracciones apropiadas y se liofilizan, obteniéndose 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 ⁷⁹Br, 100), 587 (M+H ⁸¹Br, 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).



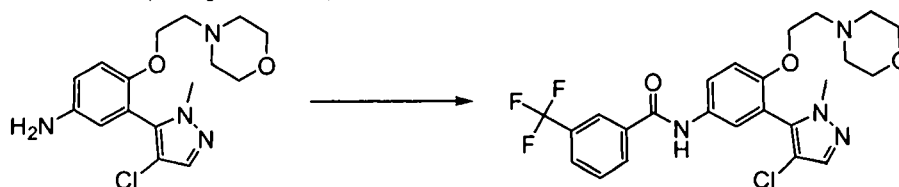
A una solución de 3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-tiomorfolin-4-il-etoxi)-fenilamina (0,14 g, 0,443 mmol) en una mezcla de 2,0 mL/1,0 mL DCM/Piridina se agrega cloroformiato de isopropilo (0,06 g, 0,487 mmol), y la mezcla de reacción se revuelve a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla en 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).

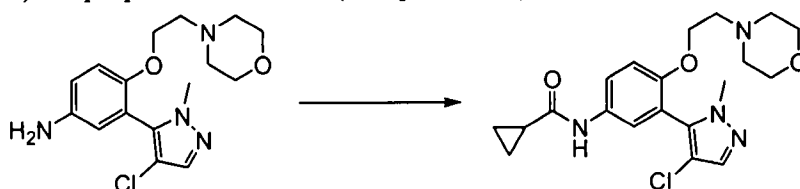
Ejemplo 1.86: Preparación de N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (Compuesto 527).



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

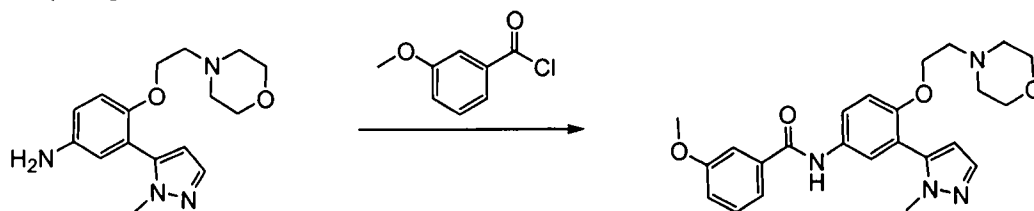
revolver a temperatura ambiente durante 3 a 5 horas, los sólidos se separan. Los sólidos se separan por filtración, se lavan con *n*-propanol, y se secan al vacío a 40°C durante la noche, obteniéndose N-[3-(4-cloro-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 72% (sal HCl). LCMS m/z (%) = 509 (M+H³⁵Cl, 100), 511 (M+H³⁷Cl, 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

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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
9	B	547,1	549
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
No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
115	F	456,2	456
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
No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
56	M	396,2	396,2
57	M	412,1	412,5
58	M	428,2	428,3
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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
158	J	555,2	555,4
159	J	484,2	484,6
160	E	439,2	439
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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
101	F	458,2	458
102	F	440,2	440
103	K	498,2	498,3
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
207	K	458,3	458,4
208	R,W	490,2	490,4
210	K	567,2	567,5
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

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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
245	F	424,2	424,8
246	F	424,2	424,5
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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
556	B,Q,E	429,1	429,1
557	B,Q,E	382,2	382,3
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

No. comp.	de	Método	Masa Calculada	Masa Observada
290		F	420,2	420,4
291		F	431,2	431,9
292		F	438,2	438,2
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

No. comp.	de	Método	Masa Calculada	Masa Observada
599		E	543,1	545,3
600		E	503,2	503,4
601		E	529,1	529,2
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

No. comp.	de	Método	Masa Calculada	Masa Observada
332		E	497,2	497
333		R	481,1	481,2
334		L	560,1	560,2
335		AG	532,1	532,2
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

No. comp.	de	Método	Masa Calculada	Masa Observada
641		E	489,2	489
642		F	516,2	516
643		F	500,2	500
644		E	565,1	565
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

No. comp.	de	Método	Masa Calculada	Masa Observada
374		T	507,2	507
375		F	472,2	472,4
376		E	469,2	469,5
377		E	473,1	473,2
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

No. comp.	de	Método	Masa Calculada	Masa Observada
682		E	441,2	441,5
683		E	453,2	453,3
684		F	456,2	456,3
685		F	454,2	454,2
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

No. comp.	de	Método	Masa Calculada	Masa Observada
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
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

No. comp.	de	Método	Masa Calculada	Masa Observada
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
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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
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
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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
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
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

No. de comp.	Método	Masa Calculada	Masa Observada
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
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
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
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 Procedimiento 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 1×10^5 células/pocillo o 2×10^5 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 incuba 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-HT_{2C} 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 incuba 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 acostumarlas 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 empuja, 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 empujarse, durante 10 minutos.

Estadística y resultados:

Los resultados (cuántas veces se empujan 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 × 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 un 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:

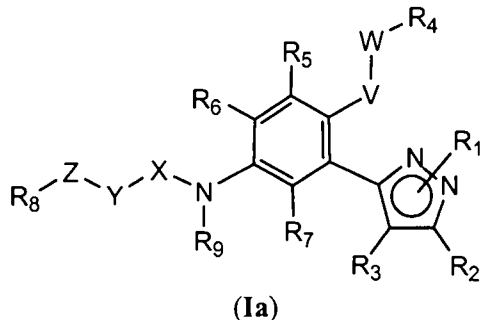
Después de medir el sangrado y el tiempo para lograr la oclusión, se extraen 5 mL de sangre para el análisis de agregación ex vivo, mediante punción cardíaca en heparina (5 U/mL). Se colocan 500 μ L de sangre en un tubo Vacutainer separado para el análisis PK (concentración plasmática del medicamento). 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, alquénil C₂₋₆, alquínilo C₂₋₆ y cicloalquil C₃₋₇;

R₂ se selecciona a partir de: H, acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquénil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquínil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, alquilsulfinil C₁₋₆, alquilsulfonil 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, haloalquilsulfonil C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, hidroxil, tiol, nitro y sulfonamida;

R₃ se selecciona a partir de: H, alquénil C₂₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquínil 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 alquénil C₂₋₆, alquil C₁₋₆, alquínil 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, alquénil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₈, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquínil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinil C₁₋₄, alquilsulfonil 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, haloalquilsulfonil C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, hidroxil, nitro y sulfonamida;

R₄ es heterobicíclico, heterocíclico, o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₁₂, alquénil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₄, alcoxycarbonilamino C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquínil C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfinil C₁₋₄, alquilsulfonil C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquilureil C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₆, cicloalquilcarbonil C₃₋₇, dialquilcarboxamida C₂₋₆, formil, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, haloalquilsulfinil C₁₋₄, haloalquilsulfonil C₁₋₄, haloalquiltio C₁₋₄, heteroaril, hidroxil, nitro, fenil y sulfonamida;

en donde dicho acil C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆ y heteroaril está cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: alquil C₁₋₆, acil C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈,

alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonyl C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquil C₃₋₆, halógeno, haloalcoxi C₁₋₄, haloalquil C₁₋₄, hidroxil y fenil;

R₅, R₆, y R₇ se seleccionan cada uno independientemente a partir de: H, acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquini C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, alquilsulfinil C₁₋₆, alquilsulfonyl C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilureil C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilimino C₁₋₆, 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, heterocíclico, hidroxil, tiol, nitro, fenoxi y fenil;

R₈ es alquil C₁₋₈, alquenil C₂₋₆, aril, cicloalquil C₃₋₇ o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquini C₂₋₆, alquilsulfonamida C₁₋₆, alquilsulfinil C₁₋₆, alquilsulfonyl C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilureil C₁₋₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, alquilimino C₁₋₆, 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, heterocíclico, hidroxil, tiol, nitro, fenoxi y fenil,

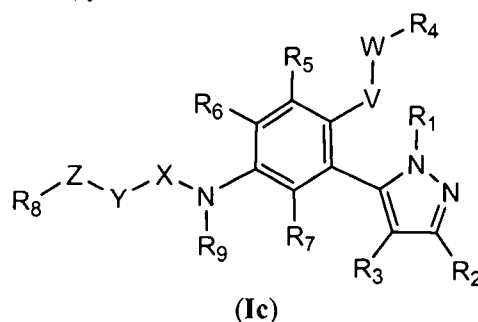
o dos sustituyentes adyacentes junto con dicho aril o dicho heteroaril forman un cicloalquil C₅₋₇ que opcionalmente comprende 1 a 2 átomos de oxígeno y opcionalmente está sustituido con F, Cl o Br;

en donde dicho alquenil C₂₋₆, alquil C₁₋₆, alquini C₂₋₆, alquilamino C₁₋₆, alquilimino C₁₋₆, dialquilamino C₂₋₈, heterocíclico y fenil está cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₆, alquenil C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₆, alquini 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, halógeno, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆, haloalquilsulfinil C₁₋₆, haloalquilsulfonyl C₁₋₆, haloalquiltio C₁₋₆, hidroxil, tiol y nitro; y

R₉, R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente H o alquil C₁₋₈;

siempre que R₄ 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 -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂C(=O)-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(CH₃)₂C(=O)-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, o -CH₂C(CH₃)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 -CH₂-, -CH(OH)-, -CF₂-, -C(CH₃)₂-, 1,1-ciclopropil, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- o -C(=O)-.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R₁ es -CH₃.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R₂ es H.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R₃ es H, F, Cl o Br.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R₄ es heterobicíclico, heterocíclico, o heteroaril,

cada uno opcionalmente substituido con substituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₆, aciloxi C₁₋₁₂, alcocarbonilamino C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₄, alquilsulfonamida C₁₋₄, alquilsulfonil C₁₋₄, alquileureil C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxamida, carboxi, dialquilcarboxamida C₂₋₆, formil, halógeno, haloalquil C₁₋₄, heteroaril, hidroxil y fenil;

en donde dicho acil C₁₋₅, aciloxi C₁₋₅, alcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₆, alquilcarboxamida C₁₋₄, amino, carbo-alcoxi C₁₋₆ y heteroaril está cada uno opcionalmente substituido con substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquil C₁₋₆, carbo-alcoxi C₁₋₆, carboxi y fenil;

siempre que R₄ sea un grupo diferente de un grupo oxiranil.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R₄ 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-1λ⁶-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 substituyentes seleccionados independientemente a partir de: CH₃, C(=O)O-*t*-butil, C(=O)OH, C(=O)OEt, NHC(=O)O-*t*-butil, 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-fenil, C(=O)CH₂CH₂C(=O)OCH₃, C(=O)CH₂CH₂C(=O)OH, F, fenil, CH₂C(=O)OCH₃, S(=O)₂CH₃, OCH₂-fenil, CH₂-fenil, C(=O)NH₂, CHO, -NH₂, NHC(=O)CH₃, C(=O)N(CH₃)₂, NHS(=O)₂CH₃, -CF₃, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il y CH(CH₃)₂.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R₅, R₆ y R₇ son todos H.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R₈ es alquil C₁₋₈, alquenil C₂₋₆, aril, cicloalquil C₃₋₇ o heteroaril,

cada uno opcionalmente sustituido con substituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆, ciano, halógeno, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquil C₁₋₆ e hidroxil,

o dos substituyentes adyacentes junto con dicho aril o dicho heteroaril forman un cicloalquil C₅₋₇ 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 R₈ 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 sustituyentes 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 sustituyentes adyacentes junto con dicho fenil forman un cicloalquil C_3 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-hidroxil-fenil, 4-cloro-2-hidroxil-fenil, fenil, 3-fluoro-fenil, 2-fluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 4-bromo-fenil, 4-metoxil-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 3,5-bis-trifluorometil-fenil, 2-fluoro-5-metil-fenil, 3-metoxil-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-trifluorometoxil-fenil, 3-ciano-fenil, 2-trifluorometoxil-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.

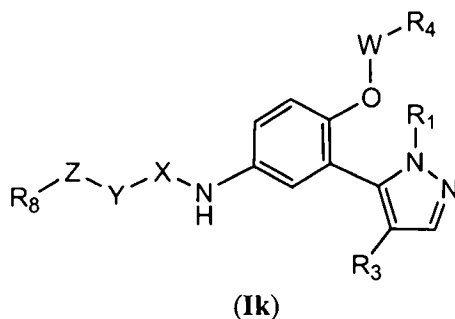
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R_8 se selecciona a partir de:

piridin-3-il, 6-trifluorometil-piridin-3-il, 3-hidroxil-piridin-2-il, 6-metil-piridin-3-il, 6-hidroxil-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 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(=O)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-C(CH_3)_2C(=O)-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$ 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 sustituyentes 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} , 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_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , 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

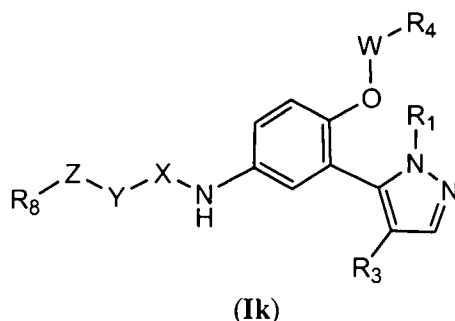
R_8 es alquil C_{1-8} , alquénil C_{2-6} , aril, cicloalquil C_{3-7} o heteroaril,

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 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;

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,

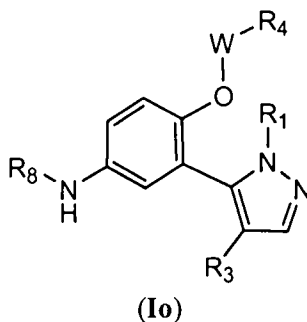
cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: acil C_{1-6} , aciloxi C_{1-12} , alcoxi C_{1-4} , alcocarbonilamino C_{1-6} , alquil C_{1-6} , alquilcarboxamida C_{1-4} , alquilsulfonamida C_{1-4} , alquilsulfonyl C_{1-4} , alquileil C_{1-4} , amino, 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_{1-5} , aciloxi C_{1-5} , 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 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-hidroxil-fenil, 4-cloro-2-hidroxil-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 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$;

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 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de: CH_3 , $\text{C}(=\text{O})\text{O}-t$ -butil, $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-t$ -butil, 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 $\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2$ -fenil; y

R_8 se selecciona a partir de: 1H-benzimidazol-2-il, benzooxazol-2-il y benzotiazol-2-il.

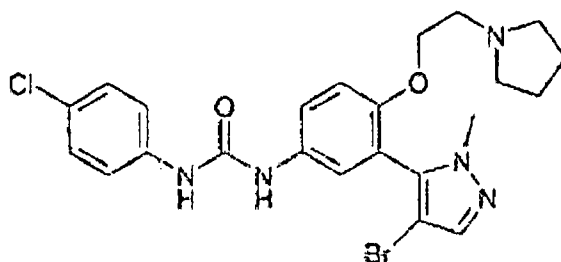
25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir de los siguientes compuestos, y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- (A1) 1-[3-(4-bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3-(4-cloro-fenil)-urea (Compuesto 1);
- (A2) N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-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-iloxi)-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).

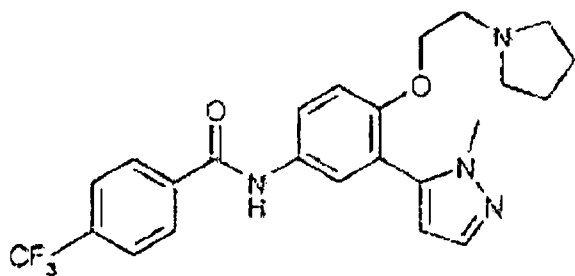
26. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



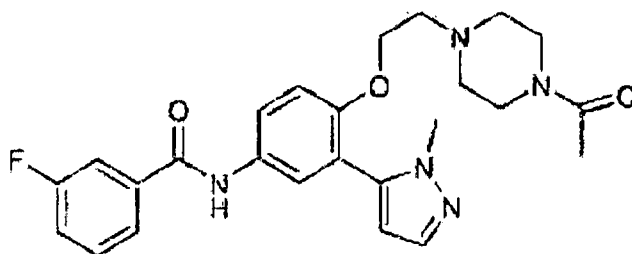
27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(A2) N-(3-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-(2-morfolinoetoxi)fenil) ciclopropanocarboxamida (Compuesto 271).

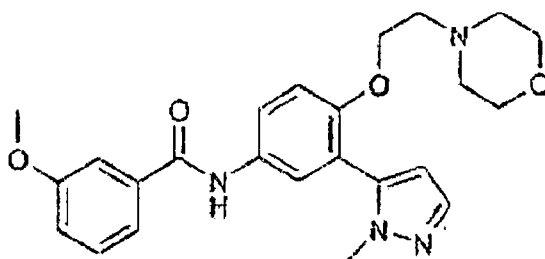
28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



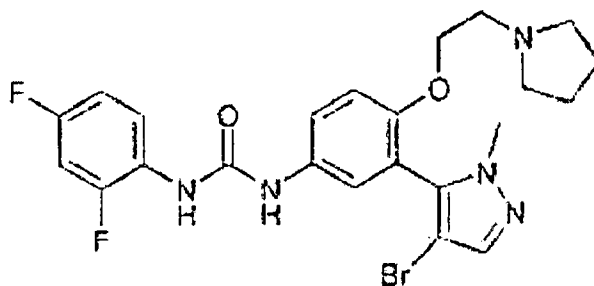
29. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



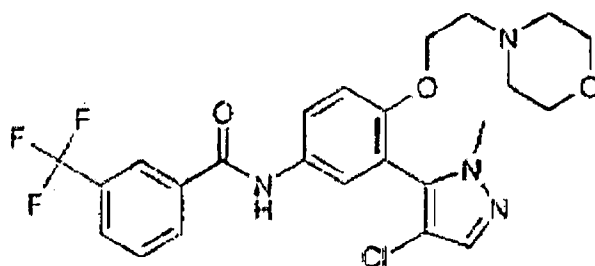
30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



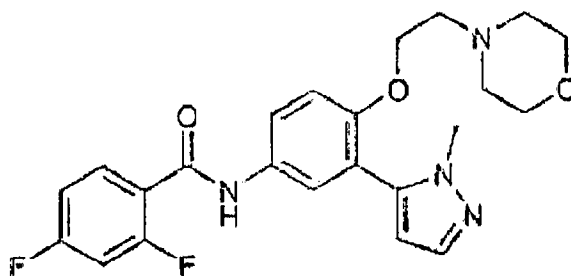
31. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado a partir del siguiente compuesto y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo:



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 mezclar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y un portador farmacéuticamente aceptable.

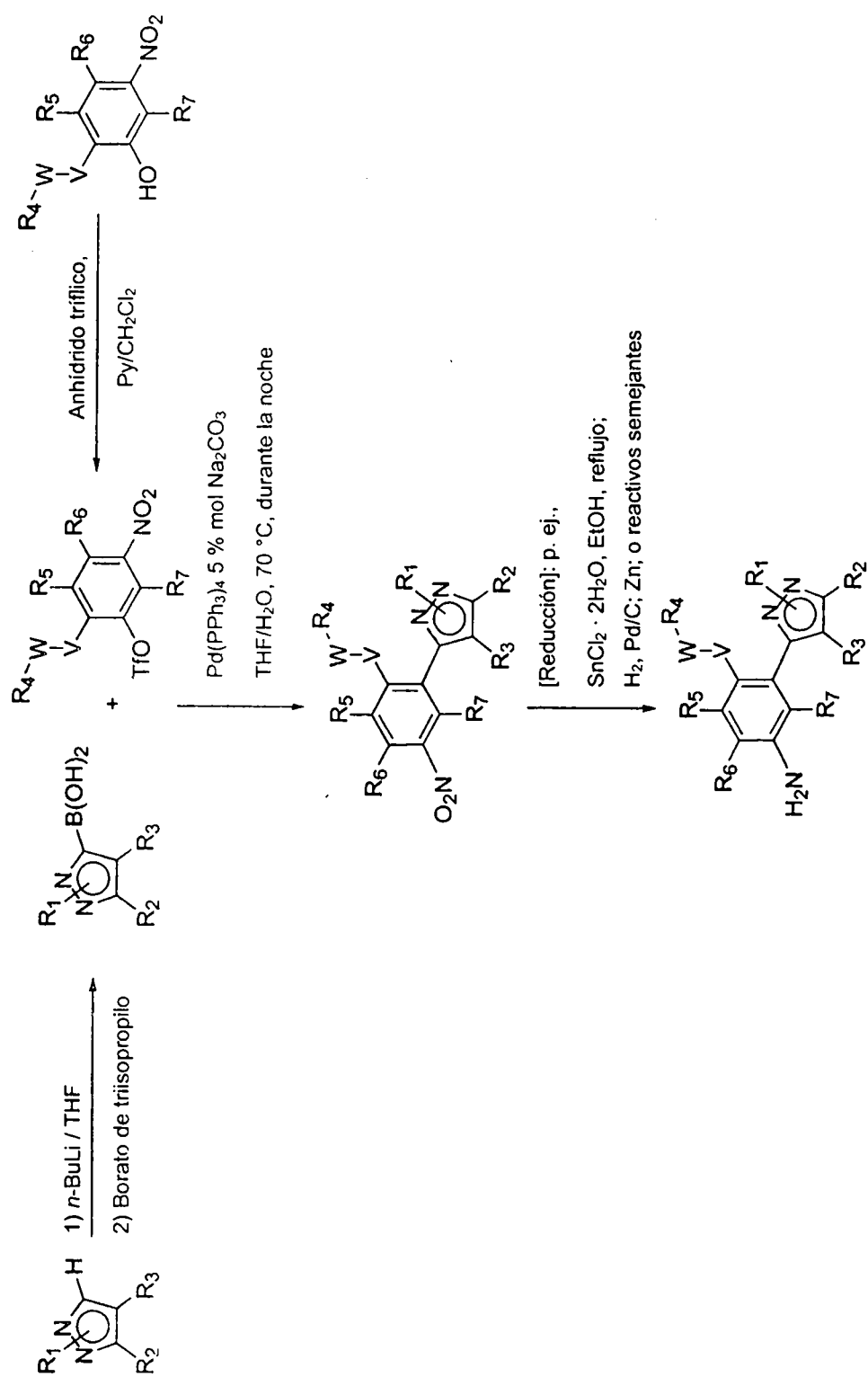


Figura 1

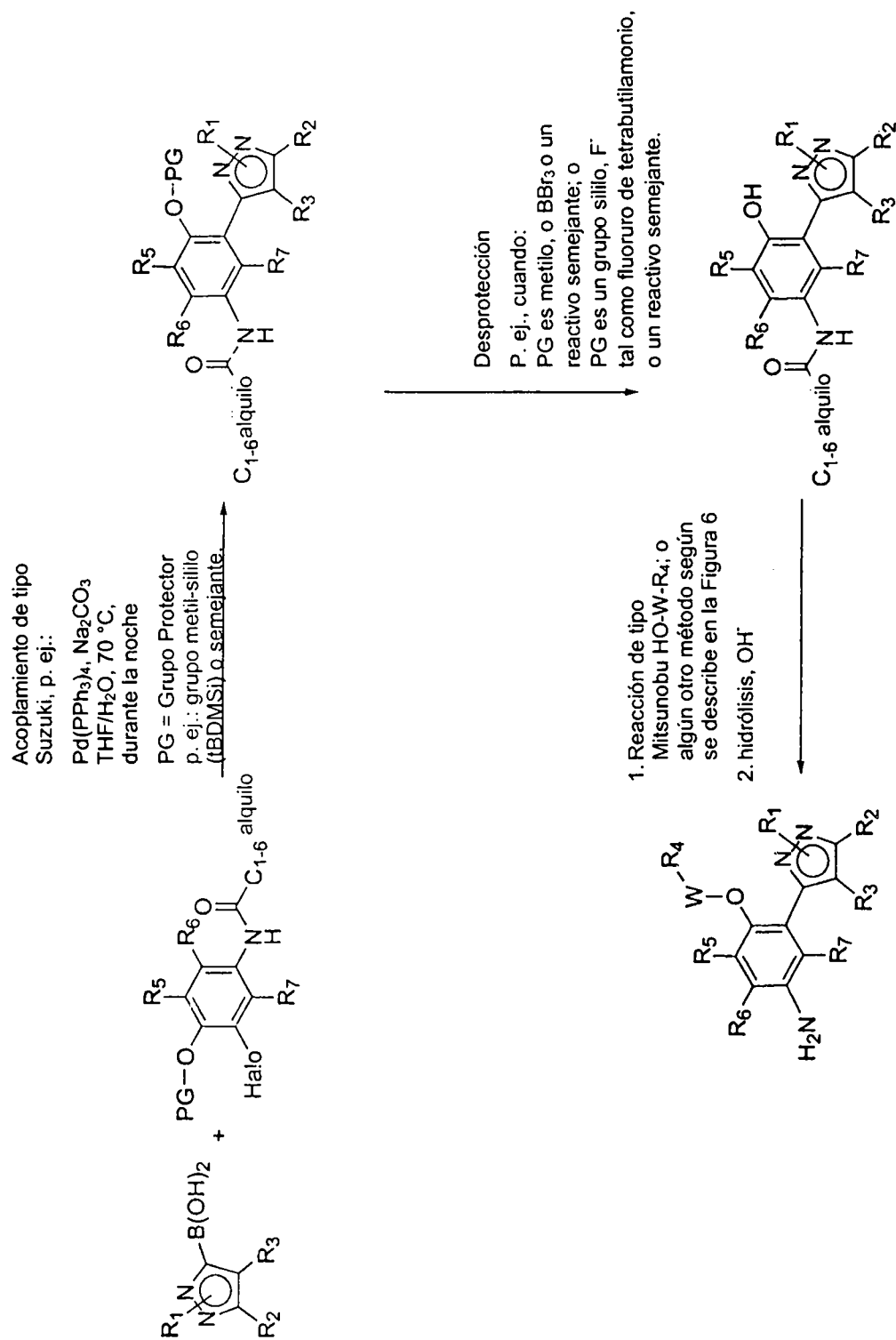


Figura 2

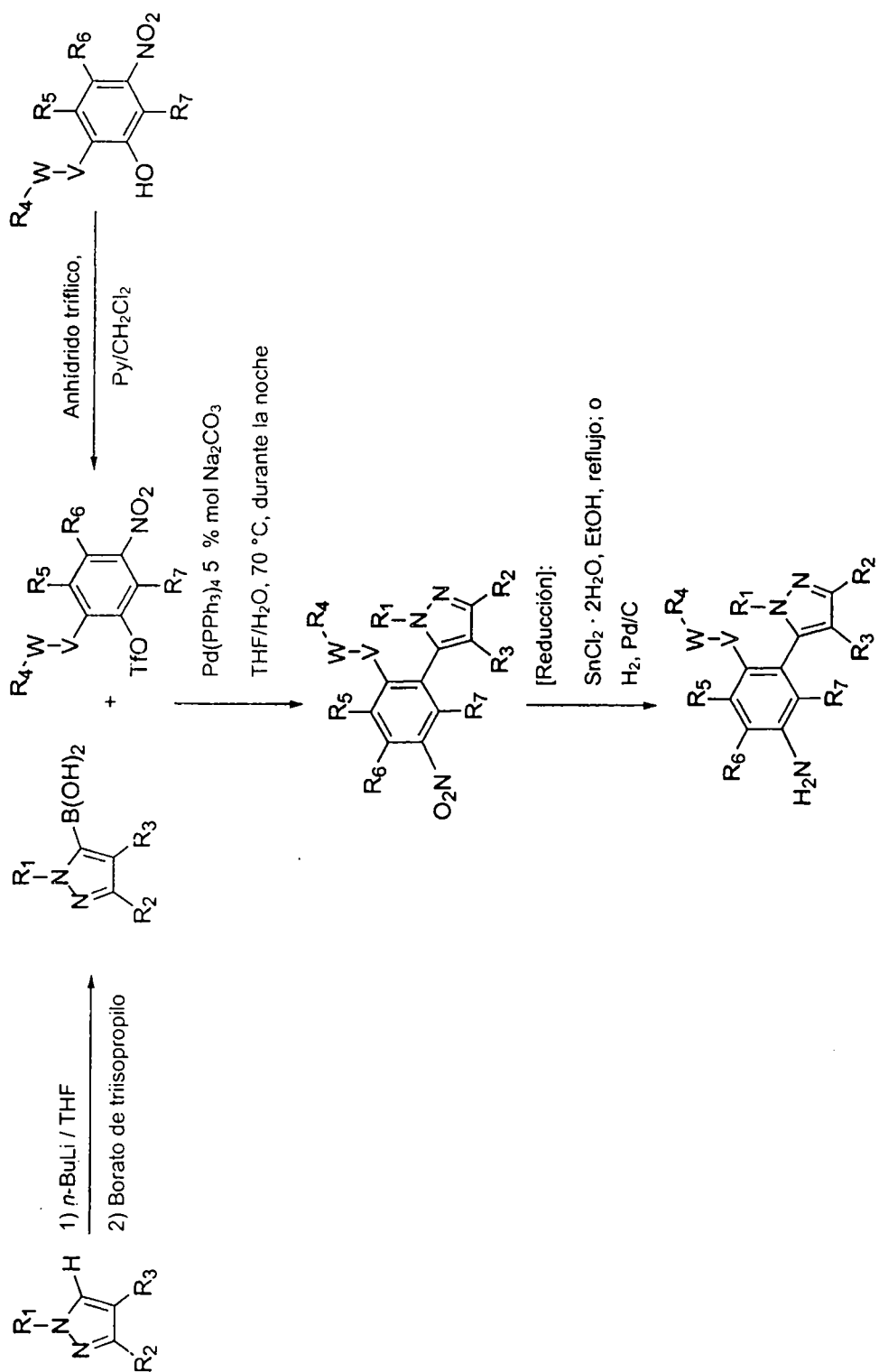


Figura 3

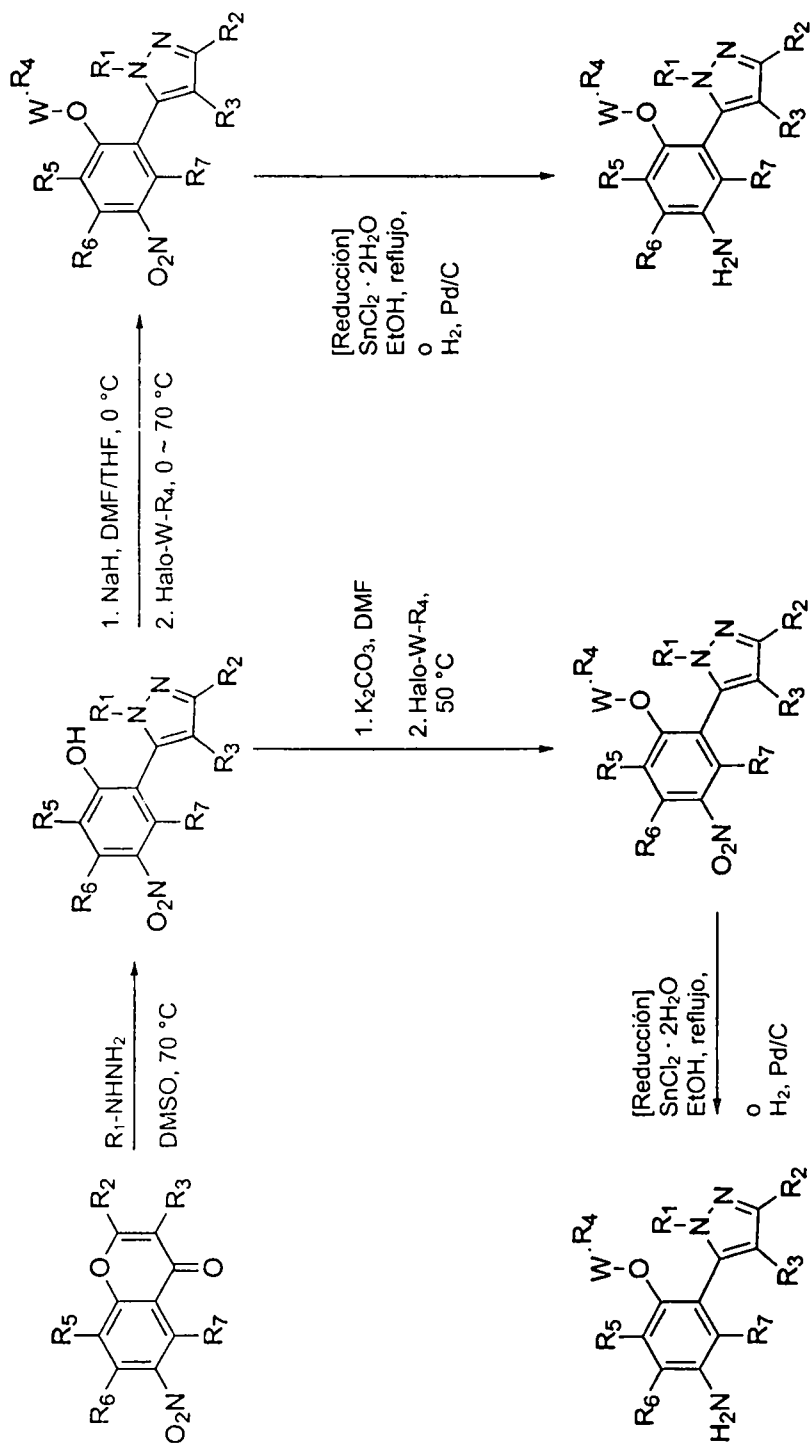


Figura 4

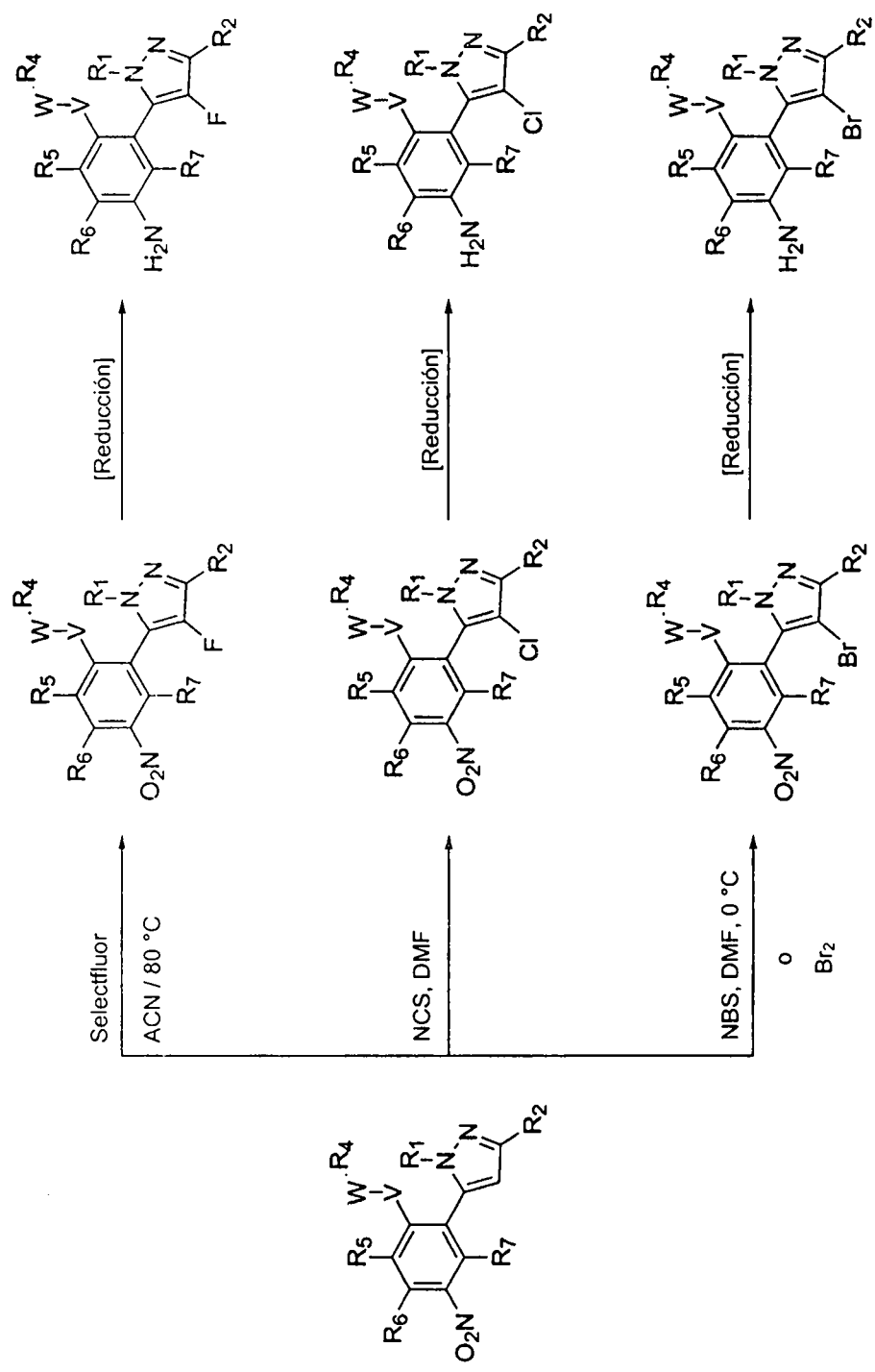


Figura 5

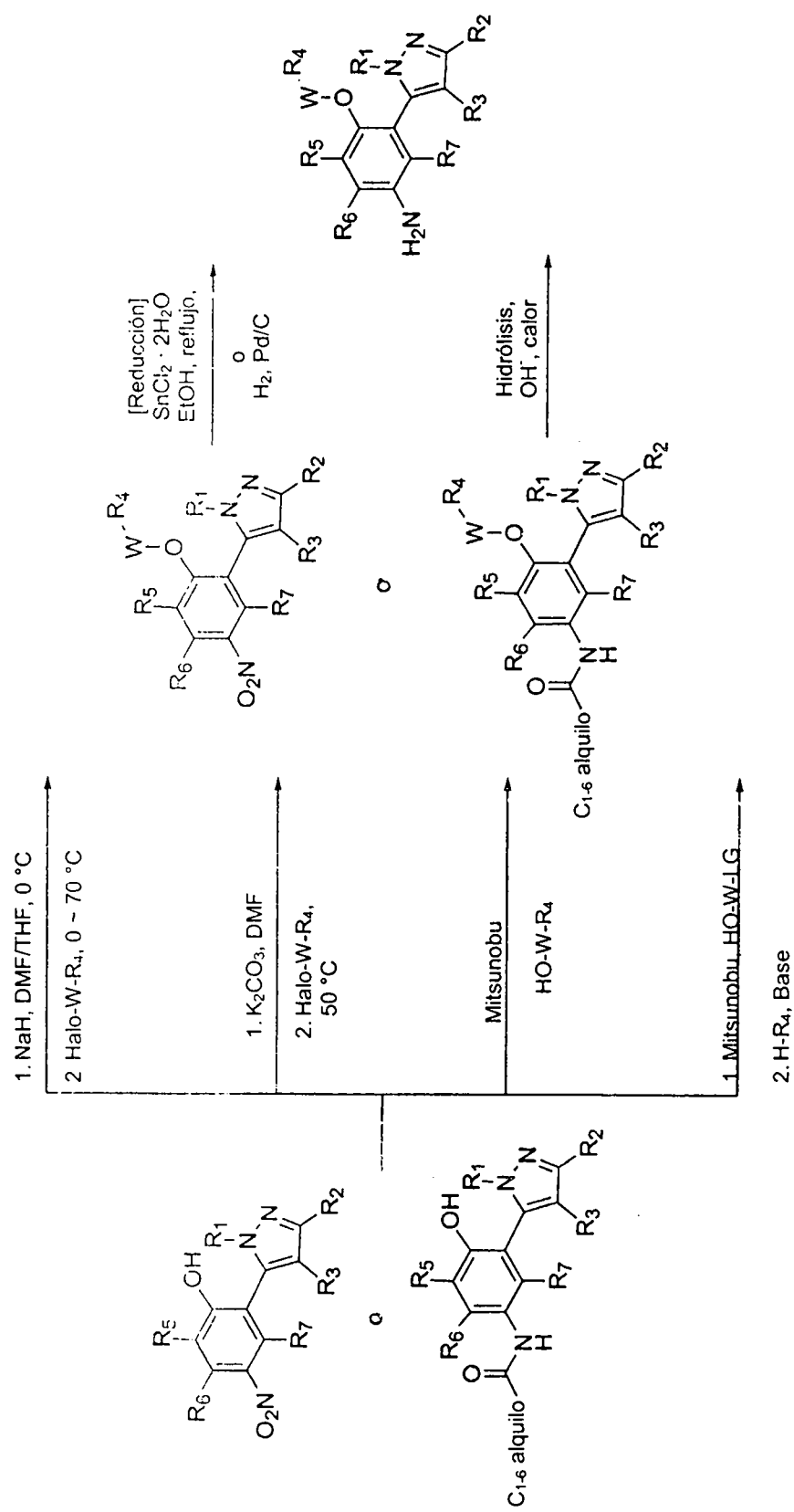


Figura 6

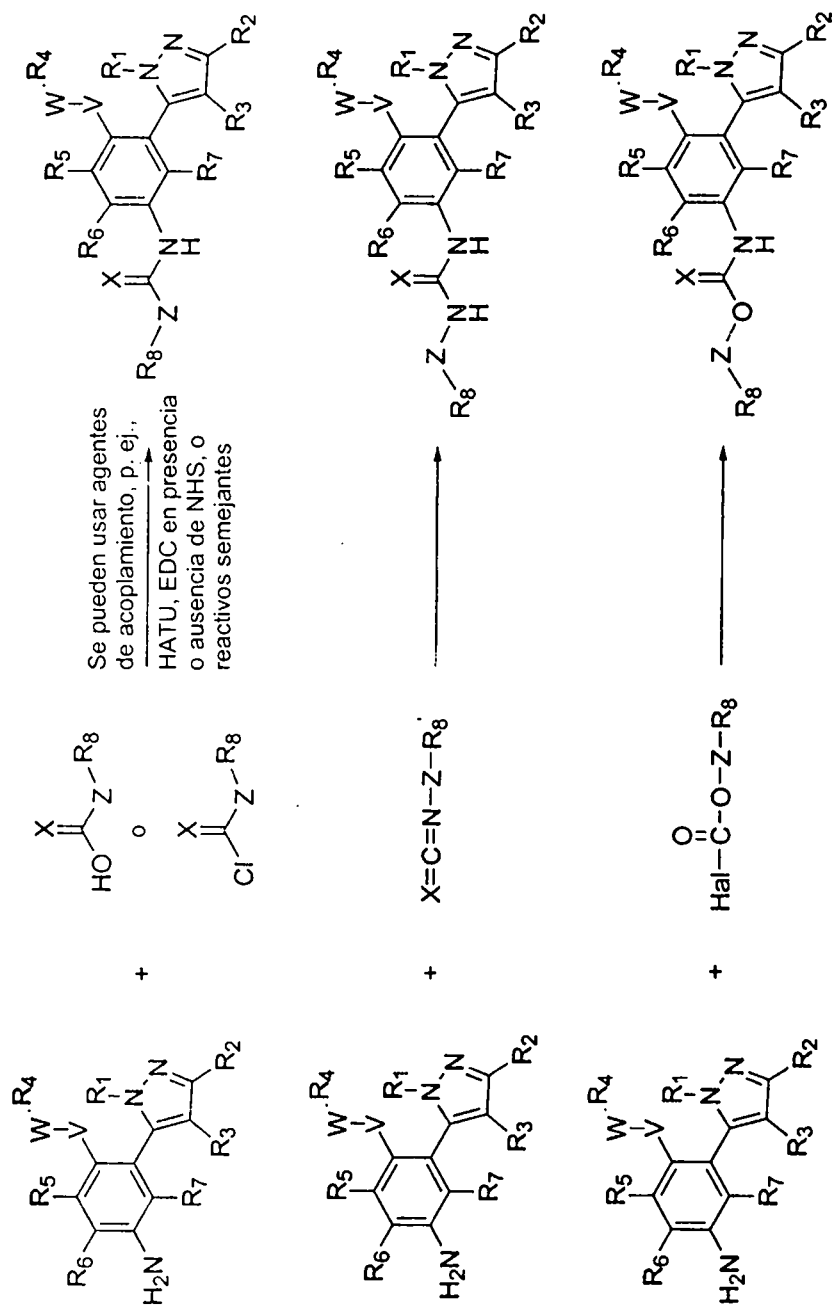
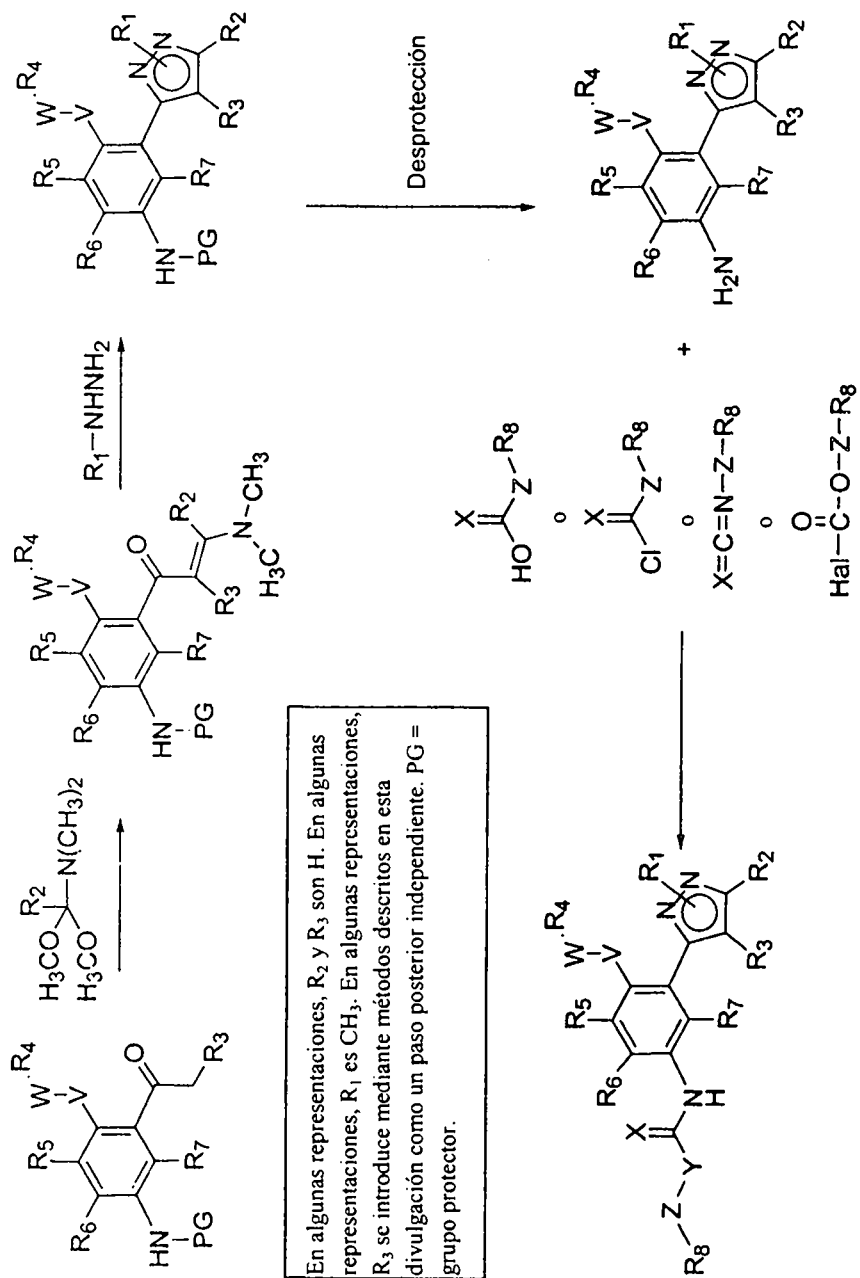


Figura 7



En algunas representaciones, R_2 y R_3 son H. En algunas representaciones, R_1 es CH_3 . En algunas representaciones, R_3 se introduce mediante métodos descritos en esta divulgación como un paso posterior independiente. PG = grupo protector.

Figura 8

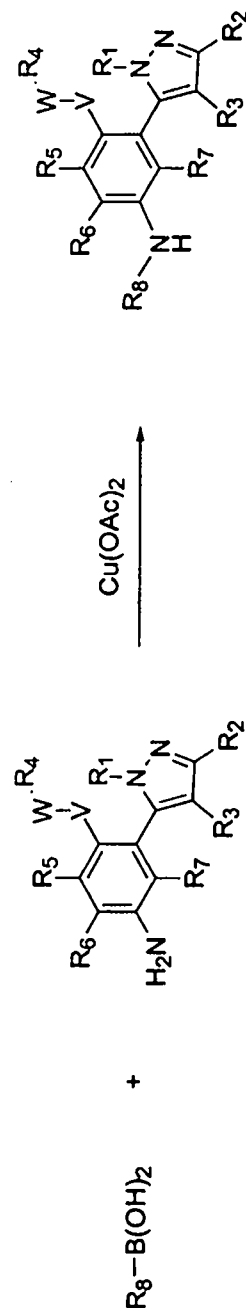
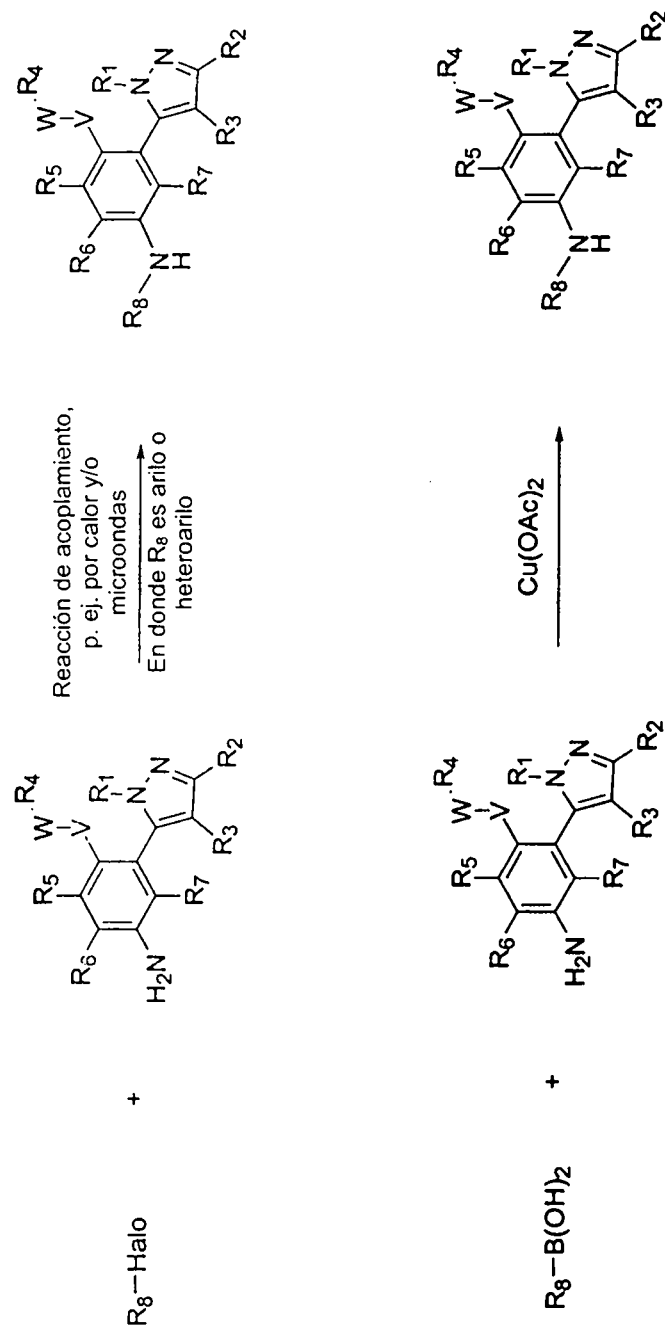


Figura 9

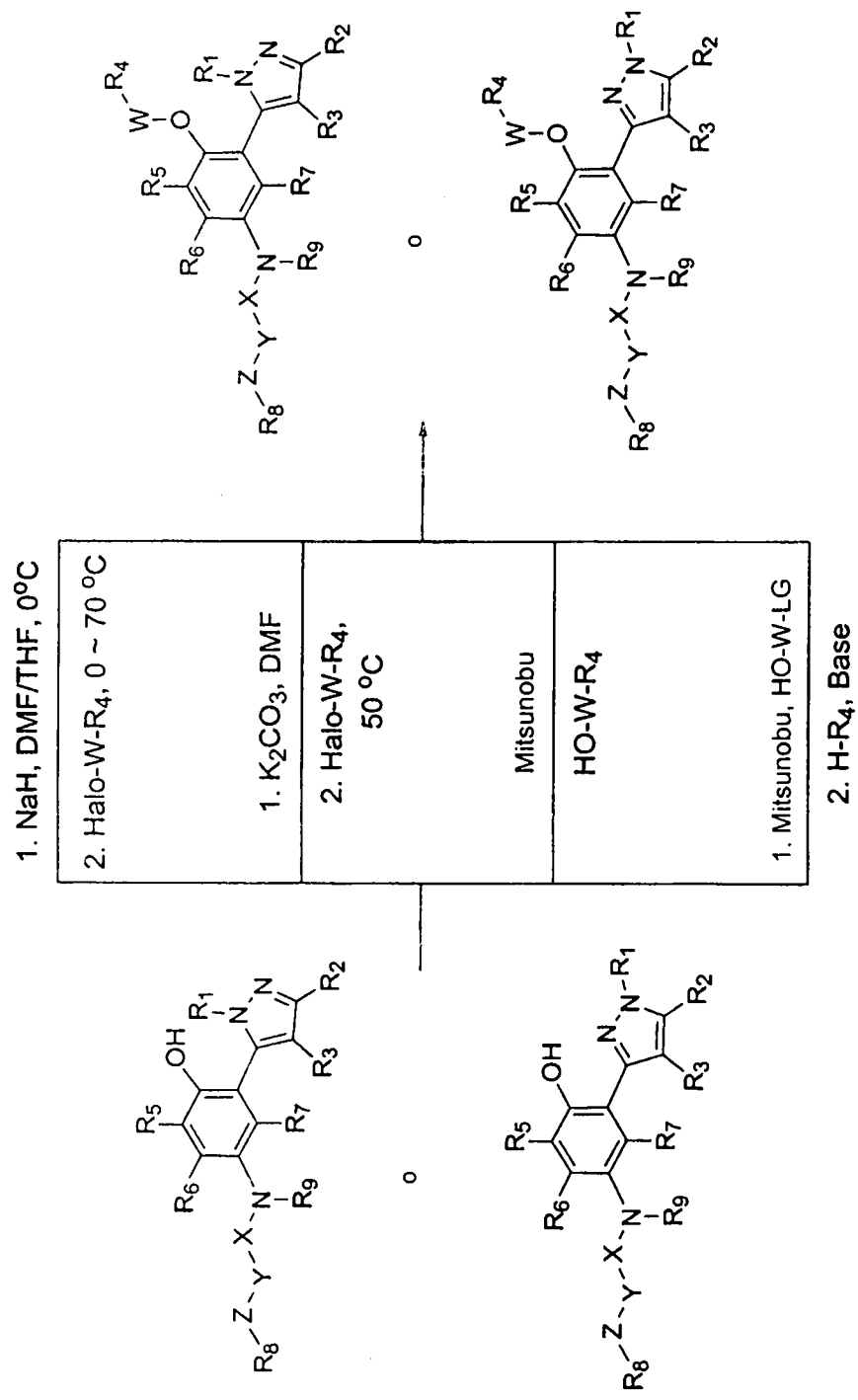


Figure 10

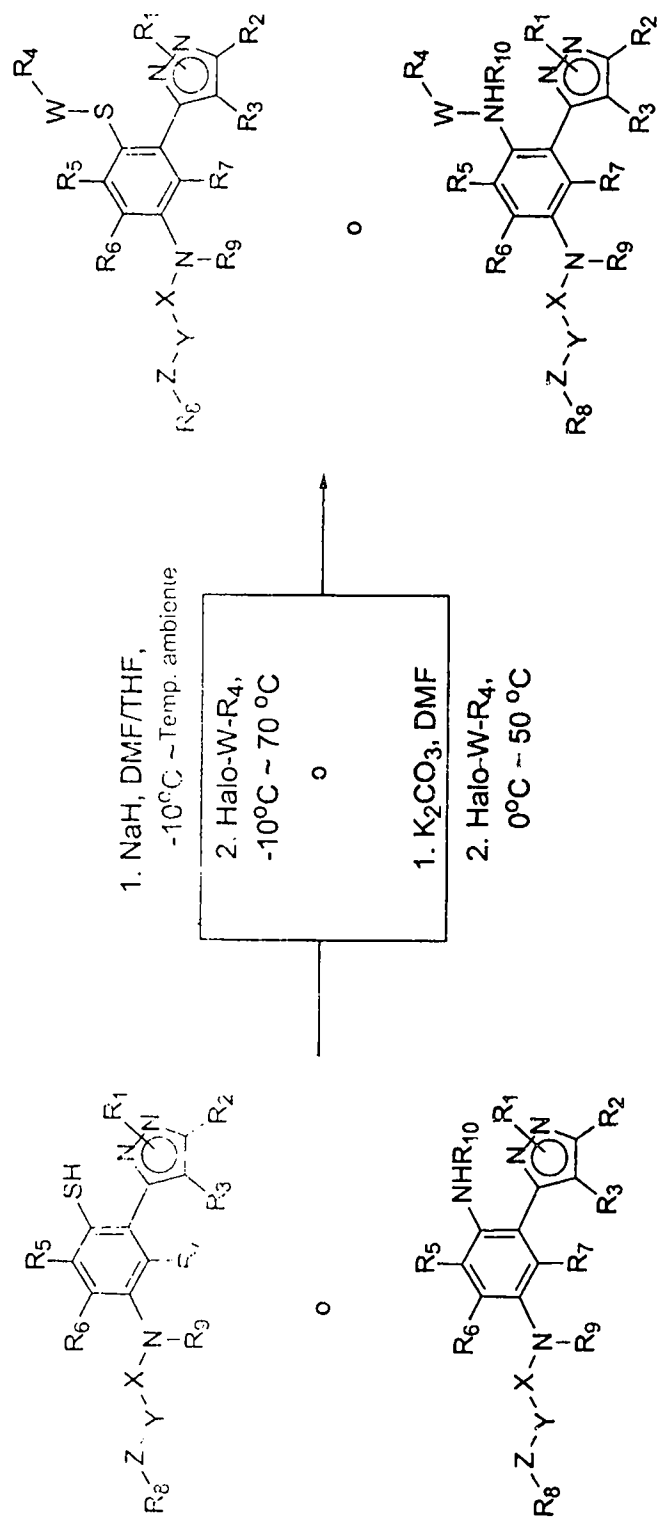


Figura 11

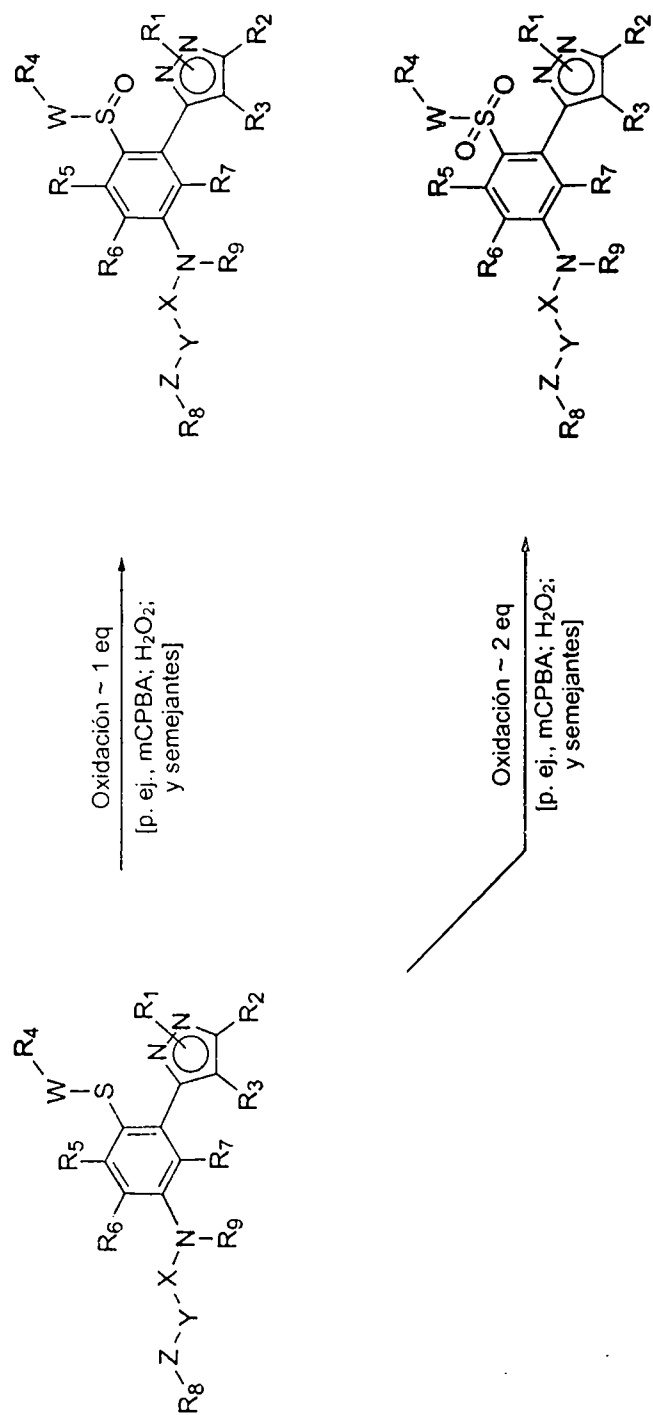


Figura 12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-052699- -00000-0000

Fecha: 2007-05-25 16:56:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Evt. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 223



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1 ✓
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1 ✓
- ◆ Descripción de la invención [x] 84 ✓
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [x] 212 ✓
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2 ✓

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nencio
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia