SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-004193- -00000-0000
Fecha: 2014-01-10 16:12:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 403

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

## SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO: DERIVADOS DE CARBOXAMIDA Y UREA QUE CONTIENEN PIRAZOL HETEROAROMATICO SUSTITUIDO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE VANILLOIDE**

51. **CLASIFICACION INTRNACIONAL C07D 401/12**

71. **SOLICITANTE: GRÜNENTHAL GMBH.**

**DOMICILIO: Aachen, Alemania.**

74. **APODERADO SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ**

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

sivo de radicación

No. 14-004193- -00000-0000
Fecha: 2014-01-10 16:12:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 403

**DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**
**SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | **TIPO DE SOLICITUD** | ☒ Patente de invención<br>☒ Capítulo I | ☐ Patente de Modelo de Utilidad<br>☐ Capitulo II |

**2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Solicitud Internacional No.** | **PCT/EP2012/003135** | **Fecha** | **25 de Julio de 2012** |
| **Publicación Internacional No.** | **WO 2013/013815 A1** | **Fecha** | **31 de Enero de 2013** |

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

**DERIVADOS DE CARBOXAMIDA Y UREA QUE CONTIENEN PIRAZOL HETEROAROMATICO SUSTITUIDO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE VANILLOIDE**

**4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 401/12**

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

| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL | NOMBRE | IDENTIFICACIÓN | TIPO |
|---|---|---|---|
| **GRÜNENTHAL GMBH** | | | |

**6 DATOS DEL SOLICITANTE**

DIRECCIÓN: **Zieglerstrasse 6 52078,**
No. TELÉFONO:
CIUDAD: **Aachen,**
CORREO ELECTRONICO:
PAÍS DE RESIDENCIA: **Alemania**
LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Alemania**

**7 INVENTOR (ES)**

| APELLIDOS | NOMBRES | NACIONALIDAD |
|---|---|---|
| 1.FRANK, | Robert | Alemana |
| 2.BAHRENBERG, | Gregor | Alemana |
| 3.CHRISTOPH, | Thomas | Alemana |
| 4.LESCH, | Bernhard | Alemana |
| 5.LEE, | Jeewoo | Coreano |

**DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:**

**8 DATOS INVENTOR (ES)**

| DIRECCIÓN | CIUDAD | PAÍS RESIDENCIA |
|---|---|---|
| 1. Luisenstrasse 28, | 52070 Aachen, | Alemania |
| 2. Auf Aderich 38, | 52156 Monschau-Konzen, | Alemania |
| 3. Schilderstrasse 42, | 52080 Aachen, | Alemania |
| 4. Korneliusstrasse 59, | 52076 Aachen, | Alemania |
| 5. c/o Digitalbiotech Co., Ltd. Building 20, Room 402 College of Pharmacy Seoul National University | Shinlim-Dong-Kwanak-Ku Seoul 151-742 | Corea |

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

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

**9** ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

| APELLIDOS | NOMBRES | IDENTIFICACIÓN |
|---|---|---|
| **LÓPEZ DÍAZ** | **SILVANA MARÍA** | **C.C.22.486.787 T.P.147463 CSJ** |

DIRECCIÓN **Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6**
No. TELÉFONO **6181088**
CIUDAD **Bogotá, D.C.**
PAÍS **Colombia**
CORREO ELECTRÓNICO **notificaciones@clarkemodet.com.co**

**10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

| (33) PAÍS DE ORIGEN | CÓDIGO PAÍS | (31) NÚMERO | (32) FECHA AAA/MM/DD |
|---|---|---|---|
| **Europa** | **EP** | **11006114.0** | **2011/07/26** |

1

| 11 | DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS |
|---|---|

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

☐ SI ☐ NO

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

| 12 | DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES |
|---|---|

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

☐ SI ☐ NO

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

| 13 | REDUCCIÓN DE TASAS |
|---|---|

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

☐ SI ☐ NO

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

| | |
|---|---|
| Micro, pequeñas y medianas empresas | ☐ |
| Universidades públicas o privadas | ☐ |
| Entidades sin ánimo de lucro | ☐ |

**Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos**

| 14 | AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO |
|---|---|

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

| 15 | COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO | N° 14-001164// 14-001525 | Fecha 08/01/2014 09/01/2014 |
|---|---|---|---|
| 16 | FIRMA DEL APODERADO : | | |

**SILVANA MARÍA LOPEZ DIAZ**
**C.C. 22.468.787 T.P. 14746 CSJ**

| 17 | ANEXOS |
|---|---|

**Documentación Técnica**
**Solicitud Internacional en castellano**

1. ☒ Descripción — N° de folios: 460
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 15
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

**Documentación Jurídica**

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

**Micro, pequeñas o medinas empresas**

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

**Universidades públicas o privadas**

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

**Entidades sin ánimo de lucro**

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

# DERIVADOS DE CARBOXAMIDA Y UREA QUE CONTIENEN PIRAZOL HETEROAROMATICO SUSTITUIDO COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE VANILLOIDE

## CAMPO DE LA INVENCION

La invención se relaciona con derivados de carboxamida y urea que contienen pirazol heteroaromático sustituido como ligandos del receptor de vanilloide, con composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos y también con esos compuestos para usarse en el tratamiento y/o profilaxis del dolor y enfermedades y/o trastornos adicionales.

El tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático, es muy importante en medicina. Existe una demanda mundial de terapias efectivas contra el dolor. Se entiende que la urgente necesidad de un tratamiento, enfocado hacia el paciente y orientado hacia el objetivo, de los estados crónico y no crónico del dolor significa el tratamiento exitoso y satisfactorio del dolor del paciente, lo cual también ha sido documentado ampliamente en un gran número de estudios científicos que han aparecido recientemente en el campo de los analgésicos aplicados o la investigación básica sobre nocicepción.

El receptor vanilloide subtipo 1 (VR1/TRPV1), el cual es con frecuencia también referido como el receptor de capsaicina, es un punto de partida adecuado para el tratamiento del dolor, en particular del dolor seleccionado del grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral. Este receptor es estimulado *inter alia* por vanilloides como capsaicina, calor y protones

y juega un papel central en la formación del dolor. Además es importante para un gran número de procesos fisiológicos y patofisiológicos adicionales y es un blanco adecuado para la terapia de un gran número de trastornos adicionales como, por ejemplo, migraña, depresión, enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, estados de ansiedad, epilepsia, tos, diarrea, prurito, inflamaciones, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos de alimentación, dependencia de medicamentos, mal uso de medicamentos e incontinencia urinaria.

Existe una demanda de compuestos adicionales que tengan propiedades comparables o mejores, no únicamente con respecto a la afinidad por los receptores vanilloide 1 (receptores VR1/TRPV1) *per se* (*potencia, eficacia*).

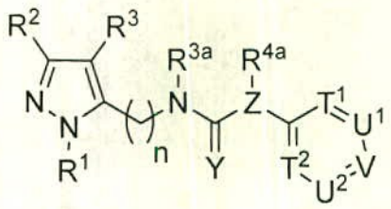
De este modo, puede ser ventajoso mejorar la estabilidad metabólica, la solubilidad en medios acuosos o la permeabilidad de los compuestos. Esos factores pueden tener un efecto benéfico sobre la biodisponibilidad oral o pueden alterar el perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico); esto puede conducir a un periodo más benéfico de efectividad, por ejemplo.

Por lo tanto, un objetivo de la invención es proporcionar compuestos novedosos que tengan preferiblemente ventajas sobre los compuestos de la técnica anterior. Los compuestos deberán ser adecuados en particular como ingredientes farmacológicamente activos en composiciones farmacéuticas, preferiblemente en composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos o enfermedades las cuales sean mediadas, al menos parcialmente, por receptores vanilloide 1 (receptores de VR1/TRPV1).

Este objetivo es logrado por la materia objeto de las reivindicaciones y la materia objeto descrita aquí.

Ha sido sorprendente encontrar que los compuestos sustituidos de fórmula general (I), como se da más adelante, presentan afinidad sorprendente por el receptor vanilloide del subtipo 1 (receptor VR1/TRPV1) y son por lo tanto particularmente adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos o enfermedades las cuales son, al menos parcialmente, mediadas por receptores vanilloide 1 (VR1/TRPV1).

La presente invención se relaciona por lo tanto con un compuesto sustituido de fórmula general (I),



(I),

donde

$R^0$ representa un residuo alifático de $C_{1-10}$ no sustituido o mono- o polisustituido; un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido;

$R^1$ representa H; $R^0$; C(=O)-$R^0$; C(=O)-OH; C(=O)-$OR^0$; C(=O)-$NHR^0$; C(=O)-$N(R^0)_2$; OH; O-$R^0$; SH; S-$R^0$; $S(=O)_2$-$R^0$; $S(=O)_2$-$OR^0$; $S(=O)_2$-$NHR^0$; $S(=O)_2$-$N(R^0)_2$; $NH_2$; $NHR^0$; $N(R^0)_2$; NH-$S(=O)_2$-$R^0$; $N(R^0)(S(=O)_2$-$R^0)$; o $SCl_3$;

$R^2$ representa H; $R^0$; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; OH; SH; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $CH_2CF_3$; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $S(=O)_2$-$CF_3$; $S(=O)_2$-$CF_2H$; $S(=O)_2$-$CFH_2$; o $SF_5$;

$R^3$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-10}$, no sustituido o mono- o polisustituido;

$R^{3a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido;

n representa 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente representa 1, 2, 3 o 4, de manera más preferible representa 1, 2 o 3, de manera aún más preferible representa 1 o 2, de manera más preferible denota 1;

$R^{4a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido, un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, no sustituido o mono- o polisustituido, o un arilo, no sustituido o mono- o polisustituido;

Y representa O, S, o N-CN, preferiblemente representa O;

Z representa N o C-$R^{4b}$,

$R^{4b}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido;

o

$R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, no sustituido o mono- o polisustituido;

$T^1$ representa N o C-$R^5$,

$U^1$ representa N o C-$R^6$,

V representa N o C-$R^7$,

$U^2$ representa N o C-$R^8$,

$T^2$ representa N o C-$R^9$,

con la condición de que 1, 2 o 3 de las variables $T^1$, $U^1$, V, $U^2$ y $T^2$ representa un átomo de nitrógeno,

$R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ y $R^9$ cada uno independientemente del otro representa H; F; Cl; Br; I; $NO_2$; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $R^0$; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; $CO_2H$; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $OR^0$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NH_2$; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $SR^0$; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$;

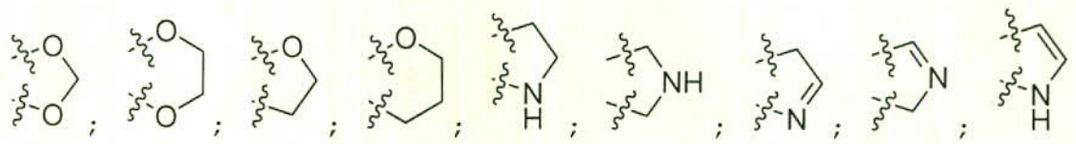
en el cual un "grupo alifático" y un "residuo alifático" pueden en cada caso, independientemente entre si, estar ramificados o no ramificados, saturados o insaturados;

en el cual un "residuo cicloalifático" y un "residuo heterocicloalifático" pueden en cada caso, independientemente entre si, estar saturados o insaturados;

en el cual "mono- o polisustituido" con respecto a un "grupo alifático", un "residuo alifático", un "residuo cicloalifático" y un "residuo heterocicloalifático" se

relaciona en cada caso independientemente entre si, con respecto a los residuos o grupos correspondientes, con la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente entre si, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; CN; =O; =NH; =N(OH); $=C(NH_2)_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $R^0$; C(=O)-H; $C(=O)-R^0$; C(=O)-OH; $C(=O)-OR^0$; $CO-NH_2$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $OR^0$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2-OH$; $O-S(=O)_2-OR^0$; $O-S(=O)_2-NH_2$; $O-S(=O)_2-NHR^0$; $O-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NH_2$; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NHR^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NHR^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-OH$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $NH-S(=O)_2-OR^0$; $NH-S(=O)_2-NH_2$; $NH-S(=O)_2-NHR^0$; $NH-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2-OH$; $NR^0-S(=O)_2-R^0$; $NR^0-S(=O)_2-OR^0$; $NR^0-S(=O)_2-NH_2$; $NR^0-S(=O)_2-NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2-N(R^0)_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $SR^0$; $S(=O)-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NH_2$; $S(=O)_2-NHR^0$; y $S(=O)_2-N(R^0)_2$;

en el cual "mono- o polisustituido" con respecto a un "arilo" y un "heteroarilo" se relaciona, con respecto a los residuos correspondientes, en cada caso independientemente entre si, con la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente entre si, por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $R^0$; C(=O)-H; $C(=O)-R^0$; C(=O)-OH; $C(=O)-OR^0$; $CO-NH_2$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH;



$OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $OR^0$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2-OH$; $O-S(=O)_2-OR^0$; $O-S(=O)_2-NH_2$; $O-S(=O)_2-NHR^0$; $O-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NH_2$; $NHR^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-OH$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $NH-S(=O)_2-OR^0$; $NH-S(=O)_2-NH_2$; $NH-S(=O)_2-NHR^0$; $NH-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2-OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2-OR^0$; $NR^0-S(=O)_2-NH_2$; $NR^0-S(=O)_2-NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2-N(R^0)_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $SR^0$; $S(=O)-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NH_2$; $S(=O)_2-NHR^0$; y $S(=O)_2-N(R^0)_2$;

opcionalmente en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal o un solvato fisiológicamente aceptable, en particular un hidrato de los mismos.

El término "estereoisómero individual" comprende en el sentido de esta invención un enantiómero o diasteréomero individual. El término "mezcla de estereoisómeros" comprende en el sentido de esta invención el racemato y mezclas de enantiómeros y/o diasterómeros en cualquier relación de mezclado.

El término "sal fisiológicamente aceptable" comprende en el sentido de esta invención una sal de al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención y al menos un ácido o base fisiológicamente aceptable.

El término "residuo alifático de $C_{1-10}$", "residuo

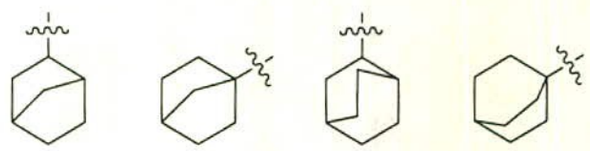
alifático de $C_{1-8}$", y "residuo alifático de $C_{1-4}$" comprende en el sentido de esta invención residuos de hidrocarburos acíclicos saturados o alifáticos insaturados, los cuales pueden estar ramificados o no ramificados y también no estar sustituidos o mono- o polisustituidos, los cuales contienen de 1 a 10, o de 1 a 8, o de 1 a 4 átomos de carbono respectivamente, es decir alcanilos de $C_{1-10}$ (alquilos de $C_{1-10}$), alquenilos de $C_{2-10}$ y alquinilos de $C_{2-10}$ así como alcanilos de $C_{1-8}$ (alquilos de $C_{1-8}$), alquenilos de $C_{2-8}$ y alquinilos de $C_{2-8}$ así como alcanilos de $C_{1-4}$ (alquilos $C_{1-4}$), alquenilos de $C_{2-4}$ y alquinilos de $C_{2-4}$, respectivamente. Los alquenilos comprenden al menos un enlace doble C-C (un enlace C=C) y los alquinilos comprenden al menos un enlace triple C-C (un enlace C≡C). Preferiblemente, los residuos alifáticos son seleccionados del grupo que consiste de residuos de alcanilo (alquilo) y alquenilo, de manera más preferible son residuos de alcanilo (alquilo). Los residuos de alcanilo de $C_{1-10}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo. Los residuos de alcanilo de $C_{1-8}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los residuos de alcanilo de $C_{1-4}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo. Los residuos de alquenilo de $C_{2-10}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de etenilo (vinilo), propenilo ($-CH_2CH=CH_2$,

$-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), butenilo, pentenilo, hexenilo heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo. Los residuos de alquenilo de $C_{2-8}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de etenilo (vinilo), propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo. Los residuos de alquenilo de $C_{2-4}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de etenilo (vinilo), propenilo ($-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-C(=CH_2)-CH_3$) y butenilo. Los residuos de alquinilo de $C_{2-10}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de etinilo, propinilo ($-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Los residuos de alquinilo de $C_{2-8}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de etinilo, propinilo ($-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Los residuos de alquinilo de $C_{2-4}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de etinilo, propinilo ($-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$) y butinilo.

El término "residuo cicloalifático de $C_{3-6}$" y "residuo cicloalifático de $C_{3-10}$" significa para los propósitos de esta invención hidrocarburos alifáticos cíclicos que contienen 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, respectivamente, donde los hidrocarburos en cada caso pueden estar saturados o insaturados (pero no ser aromáticos), no sustituidos o mono- o polisustituidos. Los residuos cicloalifáticos pueden estar unidos a la estructura superordenada general respectiva vía cualquier miembro del anillo deseado o posible del residuo cicloalifático. Los residuos cicloalifáticos también pueden ser condensados con sistemas anulares saturados,

ID

(parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos o heteroaromáticos, es decir con residuos cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, de arilo o heteroarilo, los cuales en cada caso pueden a su vez no estar sustituidos o mono- o polisustituidos. El residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ puede además estar unido por uno o múltiples puentes como, por ejemplo, en el caso del adamantilo, biciclo[2.2.1]heptilo o biciclo[2.2.2]octilo. Los residuos cicloalifáticos de $C_{3-10}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, adamantilo



ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los residuos cicloalifáticos de $C_{3-6}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Los residuos cicloalifáticos de $C_{3-10}$ y cicloalifáticos de $C_{3-6}$ particularmente preferidos son los residuos cicloalifáticos de $C_{5-6}$ como ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

El término "residuo heterocicloalifático de 3-6 miembros", y "residuo heterocicloalifático de 3-10 miembros" significa, para los propósitos de esta invención residuos hterocicloalifátcios saturados o insaturados (pero no aromáticos) que tienen 3-6, es decir 3, 4, 5 o 6 miembros en el anillo, y $_{3-10}$, es decir 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros en el anillo, respectivamente, en el cual en cada caso al

menos uno, si es apropiado también dos o tres átomos de carbono están remplazados por un heteroátomo u un grupo de heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre si del grupo que consiste de O, S, $S(=O)_2$, N, NH y N(alquilo de $C_{1-8}$) como $N(CH_3)$, preferiblemente están remplazados por un heteroátomo o un grupo de heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre si del grupo que consiste de O, S, N, NH y N(alquilo de $C_{1-8}$) como $N(CH_3)$, donde los miembros en el anillo pueden no estar sustituidos o mono- o polisustituidos. Los residuos heterocicloalifáticos pueden estar unidos a la estructura general superordenada vía cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo heterocicloalifático si no se indica otra cosa. Los residuos heterocicloalifáticos también pueden se condensados con sistemas anulares (hetero)cicloalifáticos o aromáticos o heteroaromáticos saturados, (parcialmente) insaturados, es decir con residuos cicloalifáticos, heterocicloalifáticos, de arilo o heteroarilo, los cuales pueden a su vez no estar sustituidos o mono- o polisustituidos. Los residuos heterocicloalifáticos preferidos son seleccionados del grupo que consiste de acetidinilo, aciridinilo, acepanilo, azocanilo, diacepanilo, ditiolanilo, dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dioxanilo, dioxolanilo, dioxepanilo, dihidroindenilo, dihidropiridinilo, dihidrofuranilo, dihidroisoquinolinilo, dihidroindolinilo, dihidroisoindolilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxiranilo, oxetanilo, oxacepanilo, pirrolidinilo, piperacinilo, 4-metilpiperacinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piranilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidropiranilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo,

tetrahidroindolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridoindolilo, tetrahidronaftilo, tetrahidrocarbolinilo, tetrahidro-isoxazololilo, tetrahidropiridinilo, tiazolidinilo y tiomorfolinilo.

El término "arilo" significa, para los propósitos de esta invención hidrocarburos aromáticos que tienen de 6 a 14, es decir 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros en el anillo, que tienen preferiblemente de 6 a 10, es decir 6, 7, 8, 9 o 10 miembros en el anillo, incluyendo fenilos y naftilos. Cada residuo de arilo puede no estar sustituido o mono- o polisustituido, donde los sustituyentes del arilo pueden ser los mismos o diferentes y en cualquier posición posible y deseada del arilo. El arilo puede estar unido la estructura general superordenada vía cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo de arilo. Los residuos de arilo también pueden se condensados con sistemas anulares (hetero)cicloalifáticos, aromáticos o heteroaromáticos, saturados, (parcialmente saturados) adicionales, es decir con un residuo cicloalifático, heterocicloalifático, de arilo o heteroarilo, los cuales pueden a su vez no estar sustituidos o mono- o polisustituidos. Los ejemplos de residuos de arilo condensados son benzodioxolanilo y benzodioxanilo. Preferiblemente, el arilo es seleccionado del grupo que consiste de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, fluorenilo y antracenilo, cada uno de los cuales puede estar respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido. Un arilo particularmente preferido es el fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido.

El término "heteroarilo" para los propósitos de

esta invención representa un residuo aromático cíclico de 5 o 6 miembros que contiene al menos 1, si es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde los heteroátomos son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo de S, N y O y el residuo de heteroarilo puede no estar sustituido o mono- o polisustituido; en el caso de la sustitución sobre el heteroarilo, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo. La unión a la estructura general superordenada puede ser llevada a cabo vía cualquier miembro del anillo deseado y posible del residuo de heteroarilo si no se indica otra cosa. El heteroarilo también puede ser parte de un sistema bi- o policíclico que tenga hasta 14 miembros en el anillo, donde el sistema anular puede estar formado de anillos (hetero)cicloalifáticos o aromáticos o heteroaromáticos, (parcialmente)insaturados, saturados, es decir con un residuo cicloalifático, heterocicloalifático, de arilo o heteroarilio, los cuales pueden a su vez no estar sustituidos o mono- o polisustituidos. Es preferible que el residuo de heteroarilo sea seleccionado del grupo que consiste de benzofuranilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo, quinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotienilo, furilo (furanilo), imidazolilo, imidazotiazolilo, indazolilo, indolicinilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazoilo, isotiazolilo, indolilo, naftiridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, fenacinilo, fenotiacinilo, ftalacinilo, pirazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirrolilo, piridacinilo,

pirimidinilo, piracinilo, purinilo, fenacinilo, tienilo (tiofenilo), triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y triacinilo.

El término "unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-4}$ o vía un grupo alifático de $C_{1-8}$", con respecto un residuo como el arilo, heteroarilo, un residuo heterocicloalifático y un residuo cicloalifático significa, para los propósitos de esta invención que esos residuos tienen los significados definidos anteriormente y que cada uno de esos residuos esta unido un la estructura general superordenada respectiva vía un grupo alifático de $C_{1-4}$ o vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, respectivamente. El grupo alifático de $C_{1-4}$ y el grupo alifático de $C_{1-8}$ pueden en todos los casos estar ramificados o no ramificados, no sustituidos o mono- o polisustituidos. El grupo alifático de $C_{1-4}$ puede en todos los casos estar además saturado o insaturado, es decir, que puede ser un grupo alquileno de $C_{1-4}$, un grupo alquenileno de $C_{2-4}$ o un grupo alquinileno de $C_{2-4}$. Lo mismo se aplica a un grupo alifático de $C_{1-8}$, es decir, que un grupo alifático de $C_{1-8}$- puede en todos los casos estar además saturado o insaturado, es decir, que puede ser un alquileno de $C_{1-8}$, un grupo alquenileno de $C_{2-8}$ o un grupo alquinileno $C_{2-8}$. Preferiblemente, el grupo alifático de $C_{1-4}$ es un grupo alquileno de $C_{1-4}$ o un grupo alquenileno de $C_{2-4}$, de manera más preferible un grupo alquileno de $C_{1-4}$. Preferiblemente, el grupo alifático de $C_{1-8}$ es un grupo alquileno de $C_{1-8}$ o un grupo alquenileno de $C_{2-8}$, de manera más preferible un grupo alquileno de $C_{1-8}$. Los grupos alquileno de $C_{1-4}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-$

$(CH_2)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ y $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$. Los grupos alquenileno de $C_{2-4}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$ y $-C(CH_2CH_3)=CH-$. Los grupos alquinilenos de $C_{2-4}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ y $-C\equiv C-C\equiv C-$. Los grupos alquileno de $C_{1-8}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$, $-CH_2-(CH_2)_3-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_2CH_3)-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_2CH_2CH_3)-CH_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$ y $-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-$. Los grupos alquenileno de $C_{2-8}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de $-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)=C(CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH=CH-CH_2-CH_2-$ y $-CH=CH_2-CH-CH=CH_2-$. Los grupos alquinileno de $C_{2-8}$ preferidos son seleccionados del grupo que consiste de $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-CH_2-$ y $-C\equiv C-CH_2-C\equiv C$.

Con relación a los términos "residuo alifático", "grupo alifático", "residuo cicloalifático" y "residuo heterocicloalifático", el término "mono- o polisustituido" se refiere, en el sentido de esta invención, con respecto a los residuos o grupos correspondientes, a la sustitución simple o sustitución múltiple, por ejemplo disustitución, trisustitución, tetrasustitución, o pentasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente entre si por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; CN; =O; =NH; =N(OH); $=C(NH_2)_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $R^0$; $C(=O)-H$; $C(=O)-R^0$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-OR^0$; $CO-NH_2$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $OR^0$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2-OH$; $O-S(=O)_2-OR^0$; $O-S(=O)_2-NH_2$; $O-S(=O)_2-NHR^0$; $O-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NH_2$; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NHR^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NHR^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-OH$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $NH-S(=O)_2-OR^0$; $NH-S(=O)_2-NH_2$; $NH-S(=O)_2-NHR^0$; $NH-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2-OH$; $NR^0-S(=O)_2-R^0$; $NR^0-S(=O)_2-OR^0$; $NR^0-S(=O)_2-NH_2$; $NR^0-S(=O)_2-NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2-N(R^0)_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $SR^0$; $S(=O)-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NH_2$; $S(=O)_2-NHR^0$; y $S(=O)_2-N(R^0)_2$. El término "polisustituido" con respecto un residuos y grupos polisustituidos incluye la polisustitución de esos residuos y grupos sobre el mismo o átomos diferentes, por ejemplo trisustituidos sobre el mismo átomo de carbono, como en el caso del $CF_3$, $CH_2CF_3$ o 1,1-difluorociclohexilo, o en varios puntos, como en el caso del $CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ o 1-cloro-3-fluorociclohexilo. Un sustituyente, puede, si es apropiado,

por su parte a su vez estar mono- o polisustituido. La sustitución múltiple puede ser llevada a cabo usando los mismos o usando diferentes sustituyentes.

Los sustituyentes preferidos del "residuo alifático" y el "grupo alifático" son seleccionados del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; $CF_3$; CN; =O; =NH; $R^0$; (alquileno de $C_{1-8}$)-OH; C(=O)($R^0$ o H); C(=O)O($R^0$ o H); C(=O)N($R^0$ o $H)_2$; OH; $OR^0$; O-C(=O)-$R^0$; O-(alquileno de $C_{1-8}$)-OH; O-(alquileno de $C_{1-8}$)-O-alquilo de $C_{1-8}$; $OCF_3$; N($R^0$ o $H)_2$; N($R^0$ o H)-C(=O)-$R^0$; N($R^0$ o H)-S(=O)$_2$-$R^0$; N($R^0$ o H)-C(=O)-N($R^0$ o $H)_2$; SH; $SCF_3$; $SR^0$; S(=O)$_2R^0$; S(=O)$_2$O($R^0$ o H) y S(=O)$_2$-N($R^0$ o $H)_2$.

Los sustituyentes particularmente preferidos del "residuo alifático" y del "grupo alifático" son seleccionados del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; $CF_3$; CN; =O; residuo alifático de $C_{1-8}$; arilo; heteroarilo; residuo cicloalifático de $C_{3-6}$; residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros; arilo, heteroarilo, residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros unidos por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-4}$; CHO; C(=O)- residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)arilo; C(=O)heteroarilo; $CO_2H$; C(=O)O- residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)O-arilo; C(=O)O-heteroarilo; C(=O)-$NH_2$; C(=O)NH- residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8})_2$; C(=O)NH-arilo; C(=O)N(arilo)$_2$; C(=O)NH-heteroarilo; C(=O)N(heteroarilo)$_2$; C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8}$)(arilo); C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8}$)(heteroarilo); C(=O)N(heteroarilo)(arilo); OH; O-residuo alifático de $C_{1-8}$; $OCF_3$; O-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH; O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-8}$; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-8}$; O-C(=O)arilo; O-C(=O)heteroarilo; $NH_2$ ; NH-residuo alifático

de $C_{1-8}$; NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH; N(residuo alifático de $C_{1-8}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH]; N(residuo alifático de $C_{1-8})_2$; NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-8}$; NH-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-8}$; N(residuo alifático de $C_{1-8}$)[$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-8}$]; NH-$S(=O)_2$-$NH_2$; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-residuo alifático de $C_{1-8}$; $SCF_3$; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; $S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2$ arilo; $S(=O)_2$ heteroarilo; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O$-residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2O$-arilo; $S(=O)_2O$-heteroarilo; $S(=O)_2$-NH residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2$-NH-arilo; y $S(=O)_2$-NH-heteroarilo.

Los sustituyentes más preferidos del "residuo alifático" y del "grupo alifático" son seleccionados del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $CF_3$; $C(=O)-NH_2$; C(=O)NH-residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8})_2$; OH; O-residuo alifático de $C_{1-8}$; O-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH; O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-8}$; $NH_2$ ; NH-residuo alifático de $C_{1-8}$; N(residuo alifático de $C_{1-8})_2$; NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH; N(residuo alifático de $C_{1-8}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH]; NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-8}$; NH-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-8}$; N(residuo alifático de $C_{1-8}$)[$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-8}$]; NH-$S(=O)_2$-$NH_2$; SH; S-residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-8}$; y $S(=O)_2$-NH-residuo alifático de $C_{1-8}$.

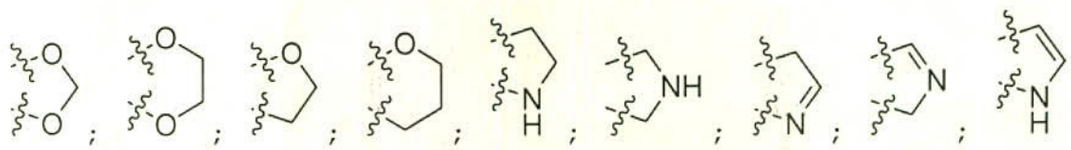
Los sustituyentes preferidos del "residuo cicloalifático" y del "residuo heterocicloalifático" son seleccionados del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; $CF_3$; CN; =O; =NH; $R^0$; C(=O)($R^0$ o H); C(=O)O($R^0$ o H); C(=O)N($R^0$ o $H)_2$; OH; $OR^0$; O-C(=O)-$R^0$; O-(alquilo de $C_{1-8}$)-OH; O-(alquilo de $C_{1-8}$)-O-alquilo de $C_{1-8}$; $OCF_3$; N($R^0$ o $H)_2$; N($R^0$ o H)-C(=O)-$R^0$;

$N(R^0$ o $H)-S(=O)_2-R^0$; $N(R^0$ o $H)-C(=O)-N(R^0$ o $H)_2$; SH; $SCF_3$; $SR^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0$ o $H)$ y $S(=O)_2-N(R^0$ o $H)_2$.

Los sustituyentes particularmente preferidos del "residuo cicloalifático" y del "residuo heterocicloalifático" son seleccionados del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; $CF_3$; CN; =O; residuo alifático de $C_{1-8}$; arilo; heteroarilo; residuo cicloalifático de $C_{3-6}$; residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros; arilo, heteroarilo, $C_{3-6}$ residuo cicloalifático de o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-4}$; CHO; C(=O)-residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)arilo; C(=O)heteroarilo; $CO_2H$; C(=O)O-residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)O-arilo; C(=O)O-heteroarilo; $CONH_2$; C(=O)NH-residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8})_2$; C(=O)NH-arilo; C(=O)N(arilo)$_2$; C(=O)NH-heteroarilo; C(=O)N(heteroarilo)$_2$; C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8}$)(arilo); C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8}$)(heteroarilo); C(=O)N(heteroarilo)(arilo); OH; O-residuo alifático de $C_{1-8}$; $OCF_3$; O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH; O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-8}$; O-bencilo; O-arilo; O-heteroarilo; O-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-8}$; O-C(=O)arilo; O-C(=O)heteroarilo; $NH_2$ ; NH-residuo alifático de $C_{1-8}$; N(residuo alifático de $C_{1-8})_2$; NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-8}$; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-residuo alifático de $C_{1-8}$; $SCF_3$; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; $S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2$ arilo; $S(=O)_2$ heteroarilo; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O$-residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2O$-arilo; $S(=O)_2O$-heteroarilo; $S(=O)_2$-NH-residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2$-NH-arilo; y $S(=O)_2$-NH-heteroarilo.

Con relación a los términos "arilo" y

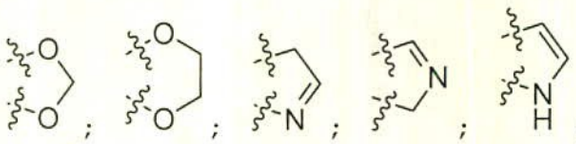
"heteroarilo", el término "mono- o polisustituido" se refiere, en el sentido de esta invención, con respecto a los residuos o grupos correspondientes, a la sustitución simple o sustitución múltiple, por ejemplo disustitución, trisustitución, tetrasustitución, o pentasustitución, de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente entre si por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $R^0$; C(=O)-H; $C(=O)-R^0$; C(=O)-OH; $C(=O)-OR^0$; $CO-NH_2$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH;



$OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $OR^0$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2-OH$; $O-S(=O)_2-OR^0$; $O-S(=O)_2-NH_2$; $O-S(=O)_2-NHR^0$; $O-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NH_2$; $NHR^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-OH$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $NH-S(=O)_2-OR^0$; $NH-S(=O)_2-NH_2$; $NH-S(=O)_2-NHR^0$; $NH-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2-OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2-OR^0$; $NR^0-S(=O)_2-NH_2$; $NR^0-S(=O)_2-NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2-N(R^0)_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $SR^0$; $S(=O)-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NH_2$; $S(=O)_2-NHR^0$; y $S(=O)_2-N(R^0)_2$;

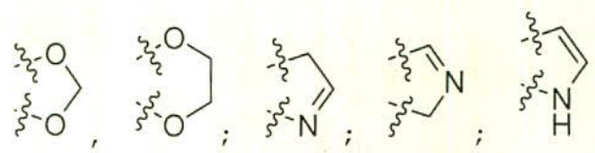
Los sustituyentes preferidos del "arilo" y "heteroarilo" son seleccionados del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; $CF_3$; CN; $R^0$; $C(=O)(R^0$ o H); $C(=O)O(R^0$ o H);

$C(=O)N(R^0$ o $H)_2$; OH; $OR^0$;



; O-C(=O)-$R^0$; O-(alquilo de $C_{1-8}$)-O-alquilo de $C_{1-8}$; $OCF_3$; $N(R^0$ o $H)_2$; $N(R^0$ o H)-C(=O)-$R^0$; $N(R^0$ o H)-$S(=O)_2$-$R^0$; $N(R^0$ o H)-C(=O)-$N(R^0$ o $H)_2$; SH; $SCF_3$; $SR^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2O(R^0$ o H) y $S(=O)_2$-$N(R^0$ o $H)_2$.

Los sustituyentes particularmente preferidos del "arilo" y "heteroarilo" son seleccionados del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; CN; residuo alifático de $C_{1-8}$; arilo; heteroarilo; residuo cicloalifático de $C_{3-6}$; residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros; arilo, heteroarilo, residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ o heterocicloalifático de 3 a 6 miembros unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-4}$; (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-8}$; CHO; C(=O)-residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)arilo; C(=O)heteroarilo; $CO_2H$; C(=O)O-residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)O-arilo; C(=O)O-heteroarilo; $CONH_2$; C(=O)NH-residuo alifático de $C_{1-8}$; C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8})_2$; C(=O)NH-arilo; C(=O)N$(arilo)_2$; C(=O)NH-heteroarilo; C(=O)N$(heteroarilo)_2$; C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8}$)(arilo); C(=O)N(residuo alifático de $C_{1-8}$)(heteroarilo); C(=O)N(heteroarilo)(arilo);

OH;  ; O-residuo alifático de $C_{1-8}$; $OCF_3$; O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH; O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-8}$; O-bencilo; O-arilo;

O-heteroarilo; O-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-8}$; O-C(=O)arilo; O-C(=O)heteroarilo; $NH_2$ ; NH-residuo alifático de $C_{1-8}$; N(residuo alifático de $C_{1-8})_2$; NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-8}$; NH-C(=O)-arilo; NH-C(=O)-heteroarilo; SH; S-residuo alifático de $C_{1-8}$; $SCF_3$; S-bencilo; S-arilo; S-heteroarilo; $S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2$ arilo; $S(=O)_2$ heteroarilo; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2O$-residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2O$-arilo; $S(=O)_2O$-heteroarilo; $S(=O)_2$-NH-residuo alifático de $C_{1-8}$; $S(=O)_2$-NH-arilo; y $S(=O)_2$-NH-heteroarilo.

Los compuestos de acuerdo con la invención son definidos por los sustituyentes, por ejemplo por $R^1$, $R^2$ y $R^3$ (sustituyentes de primera generación) los cuales están por su parte, si es apropiado sustituidos ellos mismos (sustituyentes de segunda generación). Dependiendo de la definición, esos sustituyentes de los sustituyentes pueden por su parte estar resustituidos (sustituyentes de tercera generación). Si, por ejemplo, $R^1$ = un residuo alifático de $C_{1-10}$ (sustituyente de primera generación), entonces el residuo alifático de $C_{1-10}$ puede por su parte estar sustituido, por ejemplo con un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$ (sustituyente de segunda generación). Esto produces el grupo funcional $R^1$ = (residuo alifático de $C_{1-10}$-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$). El NH-residuo alifático de $C_{1-10}$ puede entonces por su parte estar resustituido, por ejemplo con Cl (sustituyente de tercera generación). En general, esto produce el grupo funcional $R^1$ = residuo alifático de $C_{1-10}$-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, donde el residuo alifático de $C_{1-10}$ del NH-residuo alifático de $C_{1-10}$ está sustituido por Cl.

Sin embargo, en una modalidad preferida, los

sustituyentes de tercera generación pueden no estar resustituidos, es decir, que no existen entonces sustituyentes de cuarta generación.

En otra modalidad preferida, los sustituyentes de segunda generación pueden no estar resustituidos, es decir, que no existe aún ningún sustituyente de tercera generación. En otras palabras, en esta modalidad, en el caso de la fórmula general (I), por ejemplo, los grupos funcionales para $R^1$ a $R^9$ pueden cada uno si es apropiado estar sustituidos; sin embargo, los sustituyentes respectivos pueden entonces por su parte no estar resustituidos.

En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención son definidos por sustituyentes los cuales son o contienen un residuo de arilo o heteroarilo, respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos, o los cuales forman con los átomos de carbono o heteroátomos que los conectan, como miembro del anillo o como miembros de anillo, un anillo, por ejemplo un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido. Ambos de esos residuos arilo o heteroarilo y los sistemas anulares (hetero)aromáticos formados de esta manera pueden, si es apropiado, ser condensados con un residuo cicloalifático, preferiblemente un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, o residuo heterocicloalifático, preferiblemente residuo heterocicloalifático un 3 a 6 miembros, o con arilo o heteroarilo, por ejemplo con un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ como ciclopentilo, o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros como morfolinilo, o un arilo como fenilo, o un heteroarilo como piridilo, donde los residuos cicloalifáticos o los residuos heterocicloalifáticos, residuos de arilo o

heteroarilo condensados de esta manera pueden, por su parte, estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos.

En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención son definidos por sustituyentes los cuales son o contienen un residuo cicloalifático o un residuo heterocicloalifático, respectivamente, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido, o los cuales forman, con los átomos de carbono o heteroátomos que los conectan, como miembro del anillo o como miembros de anillo, un anillo, por ejemplo un sistema anular cicloalifático o heterocicloalifático. Ambos de esos sistemas anulares cicloalifáticos o heterocicloalifáticos y te sistemas anulares (hetero)cicloalifáticos formados de esta manera pueden si es apropiado ser condensados con arilo o heteroarilo, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de fenilo, piridilo y tienilo, o con un residuo cicloalifático, preferiblemente un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, o un residuo heterocicloalifático, preferiblemente un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, por ejemplo con un arilo como el fenilo, o un heteroarilo como el piridilo, o un residuo cicloalifático como el ciclohexilo, o un residuo heterocicloalifático como el morfolinilo, donde los residuos arilo o heteroarilo o cicloalifático o los residuos heterocicloalifáticos condensados de esta manera pueden, por su parte, estar respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos.

Dentro del alcance de la presente invención, el símbolo

usado en las fórmulas denota un enlace de un residuo correspondiente a la estructura general superordenada respectiva.

Si un residuo ocurre múltiples veces dentro de una molécula, entonces ese residuo puede tener, respectivamente, diferentes significados para varios sustituyentes: si, por ejemplo, ambos de $R^1$ y $R^2$ denota un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, entonces el residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros puede por ejemplo representar morfolinilo para $R^1$ y puede representar piperacinilo para $R^2$.

Si un residuo ocurre múltiples veces dentro de una molécula, como por ejemplo el residuo $R^0$, entonces ese residuo puede tener, respectivamente, diferentes significados para varios sustituyentes.

El término "($R^0$ o H)" dentro de un residuo significa que $R^0$ y H puede ocurrir dentro de ese residuo en cualquier combinación posible. De este modo, por ejemplo, el residuo "N($R^0$ o H)$_2$" puede representar "$NH_2$", "$NHR^0$" y "N($R^0$)$_2$". Si, como en el caso de "N($R^0$)$_2$", $R^0$ ocurre múltiples veces dentro de un residuo, entonces $R^0$ puede tener, respectivamente, el mismo o diferentes significados: en el presente ejemplo de "N($R^0$)$_2$", $R^0$ puede por ejemplo representar arilo dos veces, produciendo de este modo el grupo funcional "N(arilo)$_2$", o $R^0$ puede representar una vez arilo y una vez un residuo alifático de $C_{1-10}$, produciendo de este modo el grupo funcional "N(arilo)(residuo alifático de $C_{1-10}$)".

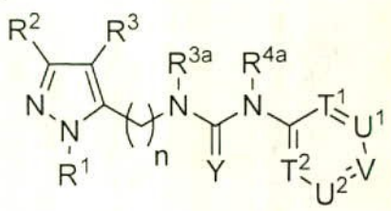
El término "sal formada con un ácido fisiológicamente compatible" o "sal de ácidos fisiológicamente aceptables" se refiere, en el sentido de

esta invención a sales del ingrediente activo respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos los cuales son fisiológicamente compatibles - en particular cuando se usan en seres humanos y/u otros mamíferos. Los ejemplos de ácidos fisiológicamente compatibles con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2, 3 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilnenzoico, ácido α-lipoico, acetil glicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico, ácido aspártico. El ácido cítrico y el ácido clorhídrico son particularmente preferidos.

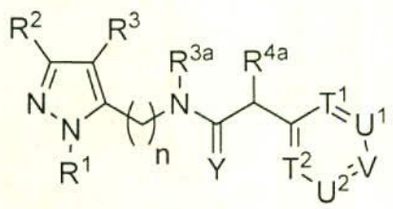
El término "sal formada con una base fisiológicamente compatible" o "sal de bases fisiológicamente aceptables " se refiere, en el sentido de esta invención, a sales del compuesto respectivo de acuerdo con la invención - como un anión, por ejemplo tras la desprotonación de un grupo funcional adecuado - con al menos uno catión o base - preferiblemente con al menos un catión inorgánico - las cuales son fisiológicamente aceptable - en particular cuando se usan en seres humanos y/o u otros mamíferos. Particularmente preferidas son las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular sales (mono-) o (di)sódicas, (mono-) o (di)potásicas, de magnesio o calcio, pero también sales de amonio $[NH_xR_{4-x}]^+$, en las cuales x = 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un residuo alifático de $C_{1-4}$ ramificado o no

ramificado.

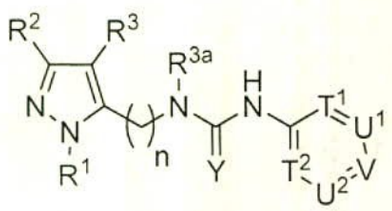
Las modalidades pereferidas adicionales del compuesto de acuerdo con la invención, de la fórmula general (I) tienen las formulas generales (I-a), (I-b), (I-c) y/o (I-d):



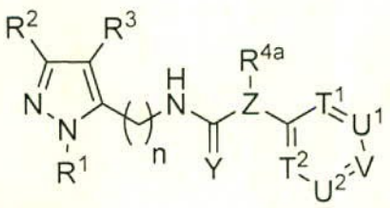
(I-a)



(I-b)



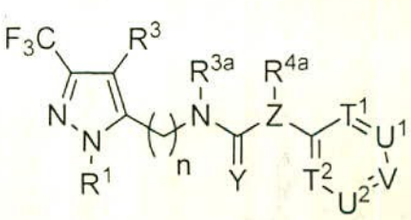
(I-c)



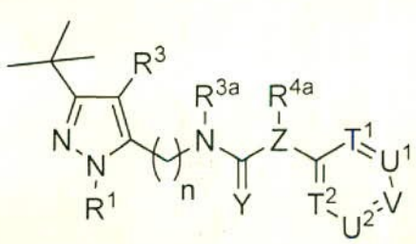
(I-d)

donde los radicales, variables e índices particulares tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y las modalidades preferidas de la misma.

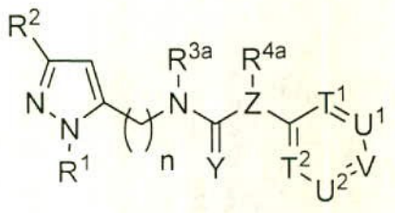
Además, las modalidades preferidas del compuesto de acuerdo con la invención, de fórmula general (I) tienen las fórmulas generales (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i) y/o (I-j):



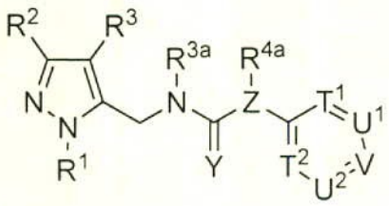
(I-e)



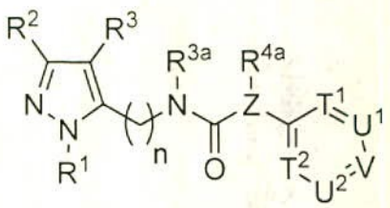
(I-f)



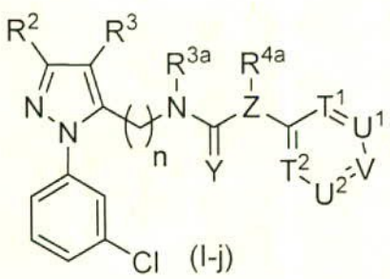
(I-g)



(I-h)



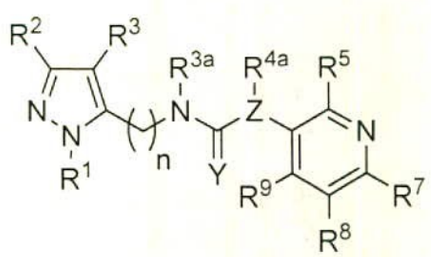
(I-i)



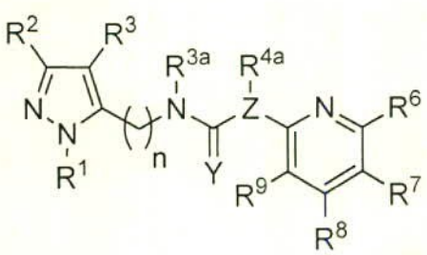
(I-j)

donde los radicales, variables e índices particulares tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y las modalidades preferidas de la misma.

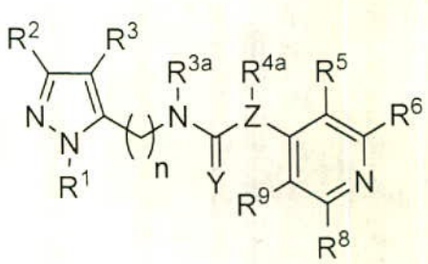
Además, las modalidades preferidas del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) tienen las fórmulas generales (I-k), (I-l), (I-m) y/o (I-n):



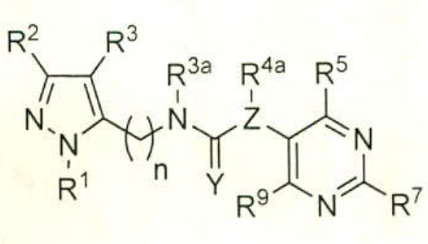
(I-k)



(I-l



(I-m)

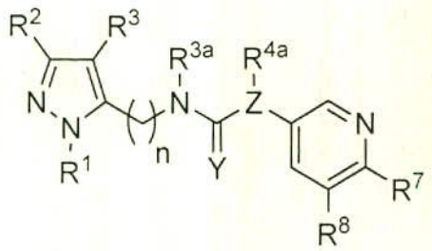


(I-n)

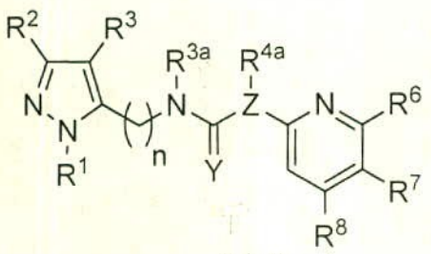
donde los radicales, variables e índices particulares tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y las modalidades preferidas de la misma.

Una modalidad preferida particular del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) tiene la fórmula general (I-k).

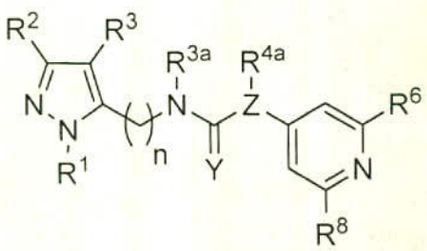
Modalidades particularmente preferidas de las fórmulas generales (I-k), (I-l), (I-m) y (I-n), respectivamente, tienen las fórmulas generales (I-k-1), (I-l-1), (I-m-1) y (I-n-1), respectivamente



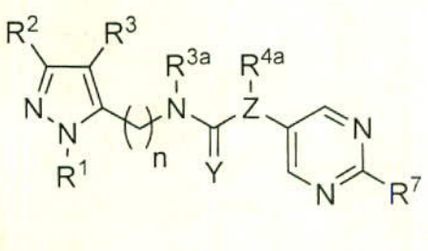
(I-k-1)



(I-l-1)



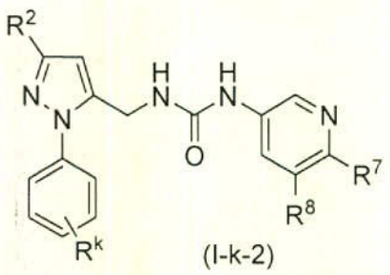
(I-m-1)



(I-n-1)

donde los radicales, variables e índices particulares tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y las modalidades preferidas de la misma.

Particularmente preferido es también un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I-k-1) el cual tiene la fórmula general (I-k2a):



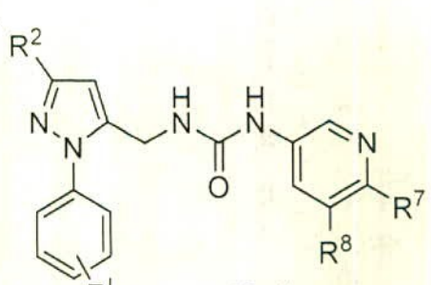
(I-k-2)

donde

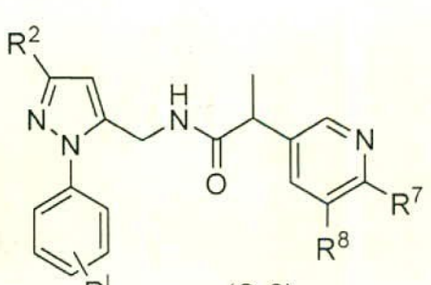
$R^k$ representa fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, $CF_3$, $CHF_2$ y ter-butilo, preferiblemente fenilo mono- o disustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, $CF_3$, $CHF_2$ y ter-butilo, de manera más preferible fenilo monosustituido en la posición meta con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, $CF_3$, $CHF_2$ y ter-butilo,

y $R^2$, $R^7$ y $R^8$ tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y modalidades preferidas de la misma.

Particularmente preferido es un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I-k-1) el cual tiene la fórmula general (O-1) y/o (O-2):



(O-1)



(O-2)

donde

$R^1$ en cada caso representa uno o más de , es decir, uno o dos sustituyentes, preferiblemente un sustituyente, de manera más preferible un sustituyente en posición meta del anillo de fenilo, seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, $CF_3$, $CHF_2$ y ter-butilo, de manera más preferible, seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $CF_3$, $CHF_2$ y ter-butilo, de manera aún más preferible, seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $CF_3$, se manera todavía más preferible, seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, OH, y O-$CH_3$, de manera más preferible, seleccionado del grupo que consiste de F y Cl,

y $R^2$, $R^7$ y $R^8$ tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y modalidades preferidas de la misma,

preferiblemente donde $R^2$ denota $CF_3$, ciclopropilo o ter-butilo, de manera más preferible $CF_3$ o ter-butilo, de manera aún más preferible $CF_3$,

preferiblemente donde $R^8$ denota F, Cl, $CH_3$ o H, de manera más preferible, donde $R^8$ denota H,

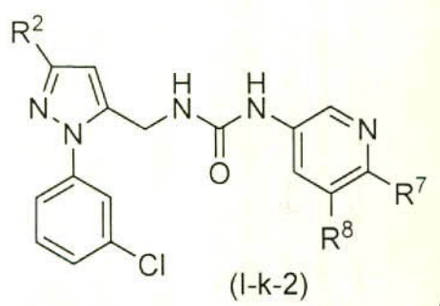
preferiblemente donde $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de $CH_3$, $C_2H_5$, $CH_2$-OH, $C_2H_4$-OH, CH(OH)-$CH_2$-OH, $CH_2$-O-$CH_3$, $C_2H_4$-O-$CH_3$, $CH_2$-O-$CH_2$-OH, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-O-$CH_2$-O-$CH_3$, $CH_2$-O-$C_2H_4$-O-$CH_3$, $CH_2$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, $CH_2$-NH-$CH_2$-OH, $CH_2$-NH-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-NH-

$C_2H_4$-O-$CH_3$, $CH_2$-N($CH_3$)-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-N($CH_3$)-$C_2H_4$-O-$CH_3$, O-$CH_3$, O-$C_2H_4$-OH, O-$C_2H_4$-O-$CH_3$, NH-$CH_3$, N($CH_3$)$_2$, NH-$C_2H_4$-OH, NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, N($CH_3$)-[$C_2H_4$-OH], N($CH_3$)-[$C_2H_4$-O-$CH_3$], NH-S(=O)$_2$-$CH_3$,

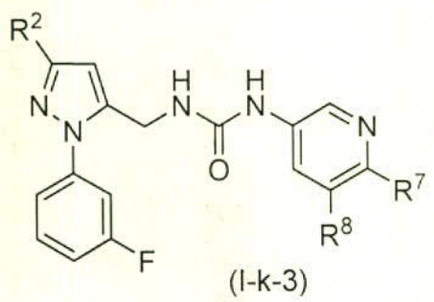
ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, O-ciclopropilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, acetidinilo, piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo, en cada caso, independientemente uno del otro, no sustituido o monosustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de otro del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-$CH_3$, $NH_2$, N($CH_3$)$_2$, $CH_3$, $C_2H_5$ y ter-butilo,

de manera más preferible, donde $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de $CH_2$-OH, $C_2H_4$-OH, CH(OH)-$CH_2$OH, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, $CH_2$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, O-$CH_3$, N($CH_3$)$_2$, NH-$C_2H_4$-OH, NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, N($CH_3$)-[$C_2H_4$-OH], NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, acetidinilo, donde el acetidinilo puede no estar sustituido o monosustituido con OH.

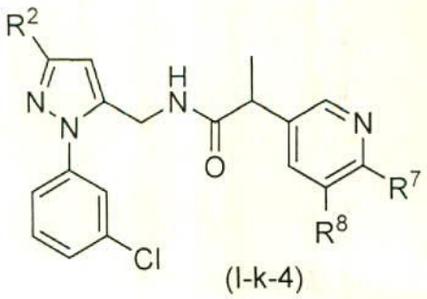
Particularmente preferido es un compuesto de acuerdo con la invención, de fórmula general (I-k-1), el cual tiene la fórmula general (I-k-2) y/o la fórmula general (I-k-3) y/o la fórmula (I-k-4) y/o la fórmula general (I-k-5):



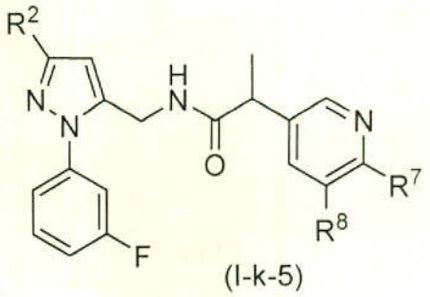

(I-k-2) ,




(I-k-3) ,




(I-k-4) ,




(I-k-5) ,

donde $R^2$, $R^7$ y $R^8$ tienen los significados descritos aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y las modalidades preferidas de la misma,

preferiblemente donde $R^2$ denota $CF_3$, ciclopropilo o ter-butilo, de manera más preferible $CF_3$ o ter-butilo, de manera aún más preferible $CF_3$,

preferiblemente donde $R^8$ denota F, Cl, $CH_3$ o H, de manera más preferible donde $R^8$ denota H,

preferiblemente donde $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de $CH_3$, $C_2H_5$, $CH_2$-OH, $C_2H_4$-OH, CH(OH)-$CH_2$-OH, $CH_2$-O-$CH_3$, $C_2H_4$-O-$CH_3$, $CH_2$-O-$CH_2$-OH, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-O-$CH_2$-O-$CH_3$, $CH_2$-O-$C_2H_4$-O-$CH_3$, $CH_2$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, $CH_2$-NH-$CH_2$-OH, $CH_2$-NH-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, $CH_2$-N($CH_3$)-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-N($CH_3$)-$C_2H_4$-O-$CH_3$, O-$CH_3$, O-$C_2H_4$-OH, O-$C_2H_4$-O-$CH_3$, NH-$CH_3$, N($CH_3$)$_2$, NH-$C_2H_4$-OH, NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, N($CH_3$)-[$C_2H_4$-OH], N($CH_3$)-[$C_2H_4$-O-$CH_3$], NH-S(=O)$_2$-$CH_3$,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, O-ciclopropilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, acetidinilo, piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo, en cada caso independientemente uno del otro no sustituido o monosustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de otro del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-$CH_3$, $NH_2$, N($CH_3$)$_2$, $CH_3$, $C_2H_5$ y ter-butilo,

de manera más preferible donde $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de $CH_2$-OH, $C_2H_4$-OH, CH(OH)-$CH_2$OH, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, $CH_2$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, O-$CH_3$, N($CH_3$)$_2$, NH-$C_2H_4$-OH, NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$,

$N(CH_3)-[C_2H_4-OH]$, $NH-S(=O)_2-CH_3$, acetidinilo, donde el acetidinilo puede no estar sustituido o monosustituido con OH.

En una modalidad particularmente preferida de la presente invención $R^1$ de fórmula general (I) es ≠ H.

En otra modalidad preferida del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención

$R^1$ representa H, un residuo alifático de $C_{1-10}$, un O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un S-residuo alifático de $C_{1-10}$, un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10})_2$, un C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-N(residuo alifático de $C_{1-10})_2$, un NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un $NH-S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un $S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un $S(=O)_2$-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un $S(=O)_2$-N(residuo alifático de $C_{1-10})_2$,

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados puede, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo alifático de $C_{1-10}$ puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que

consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$;

o representa un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo cicloalifático de $C_{3-10}$), un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, un C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados puede, en cada caso, estar opcionalmente unido

por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$,

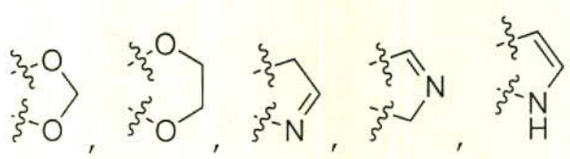
donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo alifático de $C_{1-10}$, el grupo alifático de $C_{1-8}$, el residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ y el residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están, respectivamente, no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

o representa arilo, C(=O)-arilo, O-arilo, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, S-arilo, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, NH-$S(=O)_2$-arilo un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(arilo), heteroarilo, C(=O)-heteroarilo, O-heteroarilo, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-heteroarilo, S-(heteroarilo), S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(heteroarilo), NH-(heteroarilo), NH-C(=O)-heteroarilo, NH-

$S(=O)_2$-heteroarilo, NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(heteroarilo), N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(heteroarilo),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados puede, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo alifático de $C_{1-10}$, el grupo alifático de $C_{1-8}$, arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN,

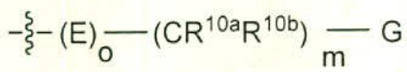


OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$ $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$,

alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), el residuo

$R^1$ representa la subestructura (T1)



(T1)

en el cual

E representa C(=O), O, S, $S(=O)_2$, NH-C(=O) o $NR^{11}$, preferiblemente representa O, S o $NR^{11}$,

donde $R^{11}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $NH_2$, NH-alquilo de $C_{1-4}$ y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$;

o representa 0 o 1, preferiblemente denota 0;

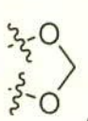
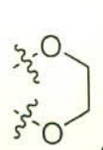
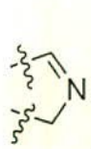
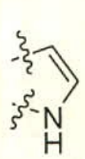
$R^{10a}$ y $R^{10b}$ cada uno independientemente del otro representa H; F; Cl; Br; I; o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $NH_2$, NH-alquilo de $C_{1-4}$ y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$;

m representa 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 0, 1 o 2, de manera más preferible 0 o 1;

G representa un residuo alifático de $C_{1-8}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más

sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$,

o representa un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ de o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$;

o representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$,  ,  ,  ,  ,  , $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de

$C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$.

En una modalidad particularmente preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), el residuo

$R^1$ representa la subestructura (T1), donde o denota 0.

Preferiblemente, el residuo

$R^1$ representa la subestructura (T1) en el cual

E representa O, S o $NR^{11}$,

donde $R^{11}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo;

o representa 0 o 1, preferiblemente denota 0;

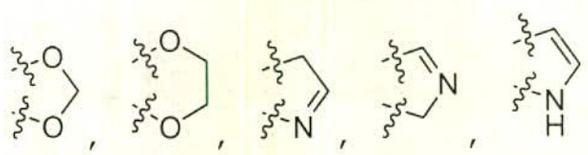
$R^{10a}$ y $R^{10b}$ cada uno independientemente del otro representan H, F, Cl, Br, I o un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo;

m representa 0, 1 o 2, preferiblemente denota 0 o 1;

G representa un residuo alifático de $C_{1-8}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$;

o representa un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ de o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$;

o representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$,




, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de

$C_{1-4})_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$.

De manera más preferible, el residuo

$R^1$ representa la subestructura (T1) en el cual

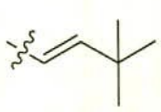
E representa O, S, o $NR^{11}$, preferiblemente representa O o S,

donde $R^{11}$ representa H o es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo,

o representa 0 o 1, preferiblemente 0;

$R^{10a}$ y $R^{10b}$ son seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo;

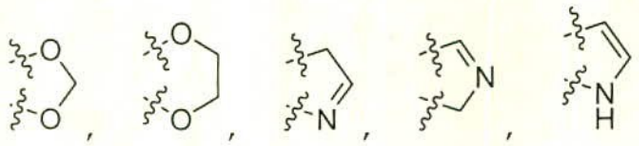
m representa 0, 1 o 2, de manera más preferible 0 o 1;

G representa un residuo alifático de $C_{1-8}$, preferiblemente representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, o  , en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $NH_2$,

NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$;

o representa un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, pirrolidinilo, piperacinilo, 4-metilpiperacinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dihidropiridinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo y tiomorfolinilo, en cada caso independientemente entre, si no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, y fenilo, donde el fenilo está no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, y $SCF_3$;

o representa un arilo, preferiblemente fenilo, o heteroarilo, preferiblemente piridilo, furilo o tienilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$,

 , , , , , $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, y fenilo, donde el fenilo está no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, , y $SCF_3$.

De manera aún más preferible, el residuo

$R^1$ representa la subestructura (T1) en el cual

E representa O, S, o $NR^{11}$, preferiblemente representa O o S,

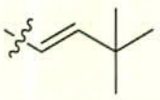
donde $R^{11}$ representa H o es seleccionado del grupo que consiste de metilo y etilo,

o representa 0 o 1, preferiblemente 0;

$R^{10a}$ y $R^{10b}$ son seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de H, metilo y etilo,

m representa 0, 1 o 2, de manera más preferible 0 o 1;

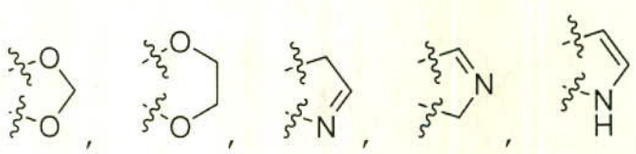
G representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, y



O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, o representa ,

o representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o es seleccionado del grupo que consiste de pirrolidinilo, piperacinilo, 4-metilpiperacinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiridinilo y tiomorfolinilo, en cada caso independientemente entre si no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$,

o representa fenilo, piridilo, furilo o tienilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$,



, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$.

Aún de manera más preferible, el residuo

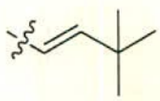
$R^1$ representa la subestructura (T1) en el cual

E representa O o S,

o representa 0 o 1, preferiblemente representa 0,

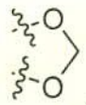
$R^{10a}$ y $R^{10b}$ son seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de H, metilo y etilo, preferiblemente cada uno denota H;

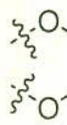
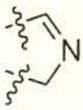
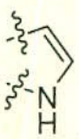
m representa 0, 1 o 2, de manera más preferible 0 o 1;

G representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, o representa  ,

o representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o es seleccionado del grupo que consiste de piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dihidropiridinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiridinilo, en cada caso independientemente entre si no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4})_2$,

o representa furilo o tienilo, en cada caso no sustituido, o denota fenilo o piridilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH,

O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$,  ,

 ,  ,  ,  , $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$.

De manera más preferida,

$R^1$ representa fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, $CF_3$, $CHF_2$ y ter-butilo, preferiblemente fenilo mono- o disustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, $CF_3$, $CHF_2$ y ter-butilo, de manera más preferible fenilo monosustituido en la posición meta con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, $CF_3$, $CHF_2$ y ter-butilo.

En una modalidad particularmente preferida de la presente invención $R^2$ de fórmula general (I) es ≠ H.

En otra modalidad preferida del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención,

$R^2$ representa H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$;

o un residuo alifático de $C_{1-10}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno

seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ $S(=O)_2OH$, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, donde bencilo, fenilo, piridilo, tienilo puede estar respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$;

o un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, C(=O)-OH y $CF_3$;

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados, es decir el residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ de o el residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, puede en cada caso estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$,

o arilo o heteroarilo, respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre

si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-8}$, $SCF_3$, S(=O)$_2$OH, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, donde bencilo, fenilo, piridilo, tienilo puede estar respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-8}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y S(=O)$_2$OH;

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados, es decir arilo y heteroarilo, puede en cada caso estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$.

Preferiblemente,

$R^2$ representa F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$;

o representa un residuo alifático de $C_{1-8}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ S(=O)$_2$OH, o

representa

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, C(=O)-OH y $CF_3$;

o representa fenilo o piridilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$) y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$.

De manera más preferible,

$R^2$ representa un residuo alifático de $C_{1-8}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ $S(=O)_2OH$, o representa

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, C(=O)-OH y $CF_3$.

De manera aún más preferible

$R^2$ representa un $C_{1-4}$ residuo alifático, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más

sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, y OH, o representa

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, y OH.

Aún de manera más preferible

$R^2$ representa un $C_{1-4}$ residuo alifático, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, o representa

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ o un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, preferiblemente un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, en cada caso no sustituido.

De manera particularmente preferible

$R^2$ es seleccionado del grupo que consiste de $CF_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y ter-butilo, o

es seleccionado del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

De manera más preferida,

$R^2$ es seleccionado del grupo que consiste de ter-butilo, $CF_3$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, preferiblemente del grupo que consiste de ter-butilo, $CF_3$ y ciclopropilo, de manera más preferible del grupo que consiste de ter-butilo y $CF_3$.

En otra modalidad preferida más del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención

$R^3$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$ y $SCF_3$.

Preferiblemente,

$R^3$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I y OH.

De manera más preferible,

$R^3$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y ter-butilo.

En particular,

$R^3$ es seleccionado del grupo que consiste de H, metilo y etilo, preferiblemente denota H o metilo, de manera más preferible representa H.

En una modalidad preferida del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención

n representa 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1, 2 o 3, de manera particularmente preferida 1 o 2, de manera más preferida 1.

En otra modalidad preferida más del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención

$R^{3a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre

si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$ y $SCF_3$.

Preferiblemente,

$R^{3a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I y OH.

De manera más preferible,

$R^{3a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y ter-butilo.

En particular,

$R^{3a}$ es seleccionado del grupo que consiste de H, metilo y etilo, preferiblemente denota H o metilo, de manera más preferible representa H.

En otra modalidad preferida de compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención

Y representa O o S, preferiblemente representa O.

También se prefiere una modalidad del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, donde

$R^{4a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ $S(=O)_2OH$, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, donde bencilo, fenilo, piridilo, tienilo puede estar

respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

o representa un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ $S(=O)_2OH$, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, el donde bencilo, fenilo, piridilo, tienilo puede estar respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

o denota un arilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $CF_2Cl$, $CFCl_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $S(=O)_2OH$ y NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

$R^{4b}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de

$C_{1-4}$, $SCF_3$ $S(=O)_2OH$, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, donde bencilo, fenilo, piridilo, tienilo puede estar respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $C(=O)$-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$

o

$R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $C(=O)$-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ $S(=O)_2OH$, bencilo, fenilo, piridilo y tienilo, donde bencilo, fenilo, piridilo, tienilo puede estar respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $C(=O)$-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$.

Preferiblemente,

$R^{4a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $C(=O)$-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

o representa un $C_{3-6}$ residuo cicloalifático, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

o denota un arilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $CF_2Cl$, $CFCl_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $S(=O)_2OH$ y NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

$R^{4b}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

o

$R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$.

De manera más preferible,

$R^{4a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl,

Br, I, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, y $SCF_3$,

o representa un $C_{3-6}$ residuo cicloalifático, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, y $SCF_3$,

o denota un arilo, preferiblemente un fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $CF_2Cl$, $CFCl_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $S(=O)_2OH$ y NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

$R^{4b}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, y $SCF_3$,

o

$R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, y $SCF_3$.

De manera aún más preferible,

$R^{4a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido, preferiblemente denota H o es seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y ter-butilo,

o representa un residuo cicloalifático $C_{3-6}$ no

sustituido, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo,

o denota a fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $CF_2Cl$, $CFCl_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $S(=O)_2OH$ y NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

$R^{4b}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, y $SCF_3$,

o

$R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, no sustituido o mono- o polisustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, y $SCF_3$.

Aún de manera más preferible,

$R^{4a}$ representa H; metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o fenilo, donde el fenilo está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $CF_2Cl$, $CFCl_2$, OH, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$) y N(alquilo de $C_{1-4}$) (alquilo de $C_{1-4}$), alquilo de $C_{1-4}$, y O-$C_{1-4}$-alquilo;

$R^{4b}$ representa H, metilo, o etilo,

o $R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman u anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Particularmente preferido es un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, donde

$R^{4a}$ representa H, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o fenilo, donde el fenilo está no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, $CF_3$, metilo y metoxi;

$R^{4b}$ representa H, metilo, o etilo,

o $R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman u anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

Aún más particularmente preferido es un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, donde

$R^{4a}$ representa H, metilo, o etilo,

$R^{4b}$ representa H, metilo, o etilo, preferiblemente H o metilo, de manera más preferible H,

o $R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman u anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

De manera más preferida es un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, donde

$R^{4a}$ representa H, metilo, o etilo, de manera más preferible H o metilo.

$R^{4b}$ representa H, metilo, o etilo, preferiblemente H

o metilo, de manera más preferible H.

En otra modalidad preferida de compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención,

$R^{3a}$ es seleccionado del grupo que consiste de H, metilo y etilo, preferiblemente denota H o metilo, de manera más preferible representa H;

$R^{4a}$ representa H; metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o fenilo, donde el fenilo está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $CF_2Cl$, $CFCl_2$, OH, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$) y N(alquilo de $C_{1-4}$)(alquilo de $C_{1-4}$), alquilo de $C_{1-4}$, y O-$C_{1-4}$-alquilo;

$R^{4b}$ representa H, metilo, o etilo,

o $R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman u anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En otra modalidad preferida más del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención,

Z representa N y $R^{4a}$ representa H; o

Z representa $CR^{4b}$ y $R^{4a}$ y $R^{4b}$ representan cada uno H; o

Z representa $CR^{4b}$ y $R^{4a}$ representa metilo y $R^{4b}$ representa H.

En otra modalidad preferida más del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención,

Z representa N y $R^{4a}$ representa H; o

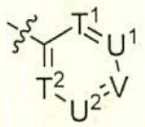
Z representa $CR^{4b}$ y $R^{4a}$ y $R^{4b}$ representan cada uno H; o

Z representa $CR^{4b}$ y $R^{4a}$ representa H y $R^{4b}$

representa metilo.

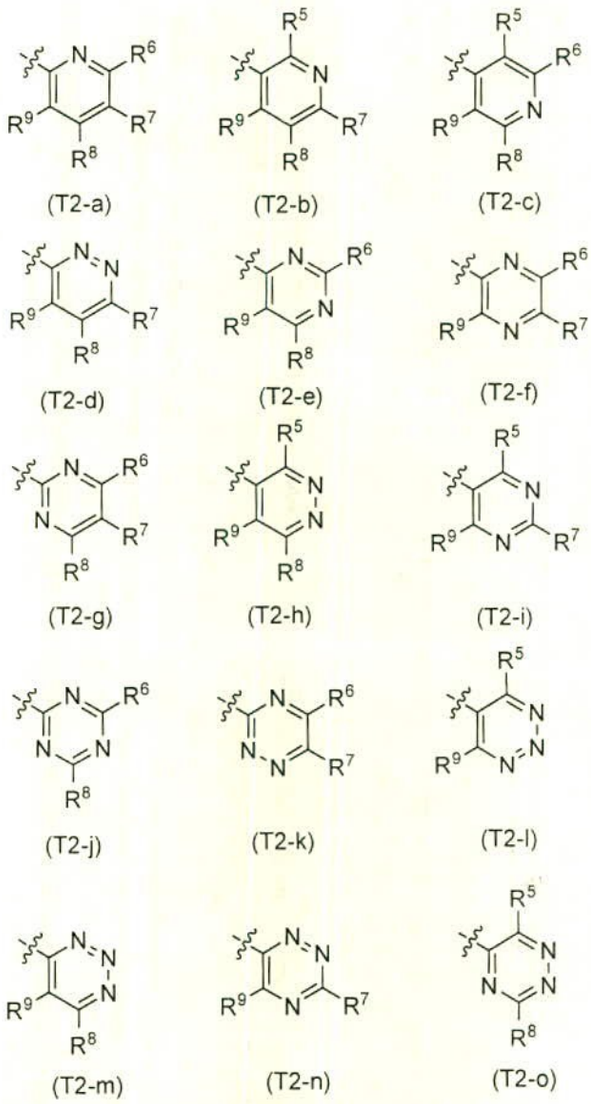
En una modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) 1 o 2 de las variables $T^1$, $U^1$, V, $U^2$ y $T^2$ representa un átomo de nitrógeno, preferiblemente solo 1 de las variables $T^1$, $U^1$, V, $U^2$ y $T^2$ representa un átomo de nitrógeno, de manera más preferible solo $U^1$ of $T^1$, $U^1$, V, $U^2$ y $T^2$ representa un átomo de nitrógeno, es decir que; $T^1$ denota C-$R^5$, V denota C-$R^7$, $U^2$ denota C-$R^8$ y $T^2$ denota C-$R^9$.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), la subestructura (T2) de fórmula general (I)




(T2)

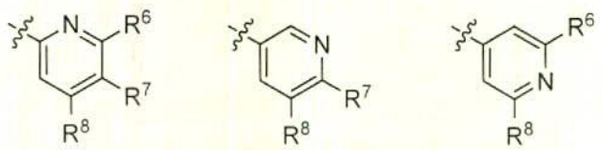
representa una o más de las subestructuras (T2-a), (T2-b), (T2-c), (T2-d), (T2-e), (T2-f), (T2-g), (T2-h), (T2-i), (T2-j) (T2-k), (T2-l), (T2-m), (T2-n), y/o (T2-o)




en las cuales $R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ y $R^9$ en cada caso independientemente entre si tienen uno de los significados definidos anteriormente o tienen el significado como se describe aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y modalidades preferidas de la misma.

Las subestructuras preferidas de (T2) son (T2-a), (T2-b), (T2-c), (T2-e), (T2-f), (T2-h), (T2-i) y (T2-j), las subestructuras más preferidas de (T2) son (T2-a), (T2-b) y (T2-c), una subestructura particularmente preferida de (T2) es (T2-b).

Las subestructuras particularmente preferidas de (T2-a), (T2-b) y (T2-c), respectivamente, son las subestructuras (T2-a-I), (T2-b-I) y (T2-c-I)



(T2-a-I) (T2-b-I) (T2-c-I) ,

en las cuales $R^6$, $R^7$, y $R^8$ en cada caso independientemente entre si tienen uno de los significados definidos anteriormente o tienen el significado como se describe aquí en relación con los compuestos de acuerdo con la invención y modalidades preferidas de la misma. La subestructura más preferida es (T2-b-I).

En otra modalidad preferida más del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

$R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; $C(=O)-H$; $C(=O)-OH$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

un residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-N(residuo alifático de $C_{1-10}$)-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un

(grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$,

un O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH,

un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)$_2$, un NH-[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un NH-[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$)], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un NH-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$],

un S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un S(=O)$_2$-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un S(=O)$_2$-N(residuo alifático de $C_{1-10}$)$_2$, un S-residuo alifático de $C_{1-10}$,

donde cada uno de los anteriormente mencionados residuos alifáticos $C_{1-10}$ y grupos alifáticos $C_{1-8}$ puede, en cada caso, no estar sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con

uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)NH-residuo cicloalifático $C_{3-10}$ un O-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo cicloalifático de $C_{3-10}$), un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, un C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un C(=O)-NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados puede, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo alifático de $C_{1-10}$, el grupo alifático de $C_{1-8}$, el residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ de y el residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, =O, $OCF_3$, OH, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, =NH, =N(OH), NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, fenilo y piridilo, donde fenilo y piridilo están respectivamente no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y S(=O)$_2$OH,

arilo, C(=O)-arilo, C(=O)-NH-arilo, O-arilo, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, S-arilo, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, NH-S(=O)$_2$-arilo un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(arilo), heteroarilo, C(=O)-heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, O-heteroarilo, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-heteroarilo, S-(heteroarilo), S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(heteroarilo), NH-(heteroarilo), NH-C(=O)-heteroarilo, NH-S(=O)$_2$-heteroarilo, NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)(heteroarilo), N(residuo alifático de $C_{1-10}$) (heteroarilo),

donde cada uno de los residuos anteriormente

mencionados puede, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$ $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

donde en cada caso, independientemente entre si, los residuos alifáticos de $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos de $C_{1-8}$ de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de

$C_{1-4})_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$.

Preferiblemente,

$R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $NH_2$; C(=O)-$NH_2$; C(=O)-H; C(=O)-OH; $S(=O)_2$-OH; $S(=O)_2$-$NH_2$;

un residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-N(residuo alifático de $C_{1-10}$)-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-$S(=O)_2$-$NH_2$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$,

un O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH,

un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo

alifático de $C_{1-10})_2$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$)], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un NH-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$],

un $S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un $S(=O)_2$-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un $S(=O)_2$-N(residuo alifático de $C_{1-10})_2$, un S-residuo alifático de $C_{1-10}$,

donde cada uno de los residuos alifáticos $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos $C_{1-8}$ anteriormente mencionados pueden, en cada caso, estar no sustituidos o monosustituidos con OH;

un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)NH-$C_{3-10}$ residuo cicloalifático de un O-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-$C_{3-10}$ un residuo cicloalifático, un S-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo cicloalifático de $C_{3-10}$), un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, un C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un C(=O)-NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-

(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados puede, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo alifático de $C_{1-10}$ y el grupo alifático de $C_{1-8}$ pueden estar no sustituidos o monosustituidos con OH,

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ y el residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, =O, $OCF_3$, OH, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, =NH, =N(OH), NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$,

arilo, C(=O)-arilo, C(=O)-NH-arilo, O-arilo, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, S-arilo, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, NH-

$S(=O)_2$-arilo un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(arilo), heteroarilo, C(=O)-heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, O-heteroarilo, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-heteroarilo, S-(heteroarilo), S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(heteroarilo), NH-(heteroarilo), NH-C(=O)-heteroarilo, NH-$S(=O)_2$-heteroarilo, NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)(heteroarilo), N(residuo alifático de $C_{1-10}$) (heteroarilo),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados puede, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$ $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

donde en cada caso los residuos alifáticos de $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos de $C_{1-8}$ de los residuos anteriormente mencionados pueden estar no sustituidos o monosustituidos con OH.

De manera más preferible,

$R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; $C(=O)-H$; $C(=O)-OH$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

un residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-N(residuo alifático de $C_{1-10}$)-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-$S(=O)_2$-$NH_2$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$,

un O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH,

un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10})_2$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un N(residuo alifático de $C_{1-}$

$_{10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un NH-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$,

donde cada uno de los residuos alifáticos $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos $C_{1-8}$s anteriormente mencionados pueden, en cada caso, estar no sustituidos o monosustituidos con OH;

un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)NH-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, un C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un C(=O)-NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros),

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ y el residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, OH, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$;

arilo, C(=O)-arilo, C(=O)-NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, heteroarilo, C(=O)-heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo,

donde en cada caso, independientemente entre si, el arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$ $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$.

De manera aún más preferible,

$R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; C(=O)-$NH_2$; $S(=O)_2$-OH; $S(=O)_2$-$NH_2$;

un residuo alifático de $C_{1-4}$, ($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH, ($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático, ($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH, ($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-NH-$C_{1-4}$ residuo alifático, un ($C_{1-4}$ grupo

alifático)-NH-($C_{1-4}$ residuo alifático)-OH, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-N($C_{1-4}$ residuo alifático)-($C_{1-4}$ residuo alifático)-OH, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-4}$ residuo alifático, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-S(=O)$_2$-$C_{1-4}$ residuo alifático,

un O-$C_{1-4}$ residuo alifático, un O-($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático, O-($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH,

un NH-$C_{1-4}$ residuo alifático, un N($C_{1-4}$ residuo alifático)$_2$, un NH-($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático, un NH-($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH , un N($C_{1-4}$ residuo alifático)[($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático], un N($C_{1-4}$ residuo alifático)[($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH], un NH-S(=O)$_2$-$C_{1-4}$ residuo alifático,

donde cada uno del residuo alifático de $C_{1-4}$ y el grupo alifático de $C_{1-4}$ anteriormente mencionados pueden, en cada caso, estar no sustituidos o monosustituidos con OH;

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, O-residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros),

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ de y el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, OH, SH, S-

alquilo de $C_{1-4}$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, y NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$,

arilo, C(=O)-NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo,

donde en cada caso, independientemente entre si, el arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, y NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$.

Aún de manera más preferible,

$R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; C(=O)-$NH_2$; S(=O)$_2$-OH; S(=O)$_2$-$NH_2$;

alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-S(=O)$_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-S(=O)$_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-4}$)-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-}$

$_4$)-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-OH], N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$], NH-S(=O)$_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

donde el alquileno de $C_{1-4}$ puede, en cada caso, estar no sustituidos o monosustituido con OH,

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, O-residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

donde el residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y

donde el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, acetidinilo, piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo,

donde el residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ y el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, y alquilo de $C_{1-4}$,

fenilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo, preferiblemente fenilo, C(=O)-NH-fenilo y NH-C(=O)-fenilo,

donde el heteroarilo es seleccionado

preferiblemente del grupo que consiste de piridilo, furilo y tienilo;

donde en cada caso, independientemente entre si, el fenilo y el heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, y $CF_3$.

En otra modalidad preferida más del compuesto de acuerdo con la invención, de fórmula general (I),

$R^5$, $R^6$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; $C(=O)-H$; $C(=O)-OH$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$; un residuo alifático de $C_{1-10}$, un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)$_2$ y un O-residuo alifático de $C_{1-10}$, donde el residuo alifático de $C_{1-10}$ puede en cada caso estar no sustituido o mono- o disustituido con OH;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; $C(=O)-H$; $C(=O)-OH$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

un residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo

alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-N(residuo alifático de $C_{1-10}$)-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-$S(=O)_2$-$NH_2$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$,

un O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH,

un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10})_2$, un NH-[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un NH-[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$)], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un NH-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$],

un $S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un $S(=O)_2$-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un $S(=O)_2$-N(residuo alifático de $C_{1-10})_2$, un S-residuo alifático de $C_{1-10}$,

donde cada uno de los residuos alifáticos $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos $C_{1-8}$ anteriormente mencionados pueden, en cada caso, no estar sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado

independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)NH-$C_{3-10}$ residuo cicloalifático, un O-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-$C_{3-10}$ residuo cicloalifático, un S-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo cicloalifático de $C_{3-10}$), un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, un C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un C(=O)-NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo

heterocicloalifático 3 a 10 miembros), un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados pueden, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo alifático de $C_{1-10}$, el grupo alifático de $C_{1-8}$, el residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ de y el residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, =O, $OCF_3$, OH, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, =NH, =N(OH), NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, fenilo y piridilo, donde el fenilo y el piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y S(=O)$_2$OH,

arilo, C(=O)-arilo, C(=O)-NH-arilo, O-arilo, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, S-arilo, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, NH-S(=O)$_2$-arilo un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(arilo), heteroarilo, C(=O)-heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, O-heteroarilo, O-(grupo

alifático de $C_{1-8}$)-heteroarilo, S-(heteroarilo), S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(heteroarilo), NH-(heteroarilo), NH-C(=O)-heteroarilo, NH-$S(=O)_2$-heteroarilo, NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)(heteroarilo), N(residuo alifático de $C_{1-10}$) (heteroarilo),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados pueden, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$ $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

donde en cada caso, independientemente entre si, los residuos alifáticos $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos $C_{1-8}$ de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente,

pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$.

Preferiblemente,

$R^5$, $R^6$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; metilo; etilo; terbutilo; O-metilo; NH-metilo; $N(metilo)_2$;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; C(=O)-H; C(=O)-OH; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

un residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-N(residuo

alifático de $C_{1-10}$)-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$,

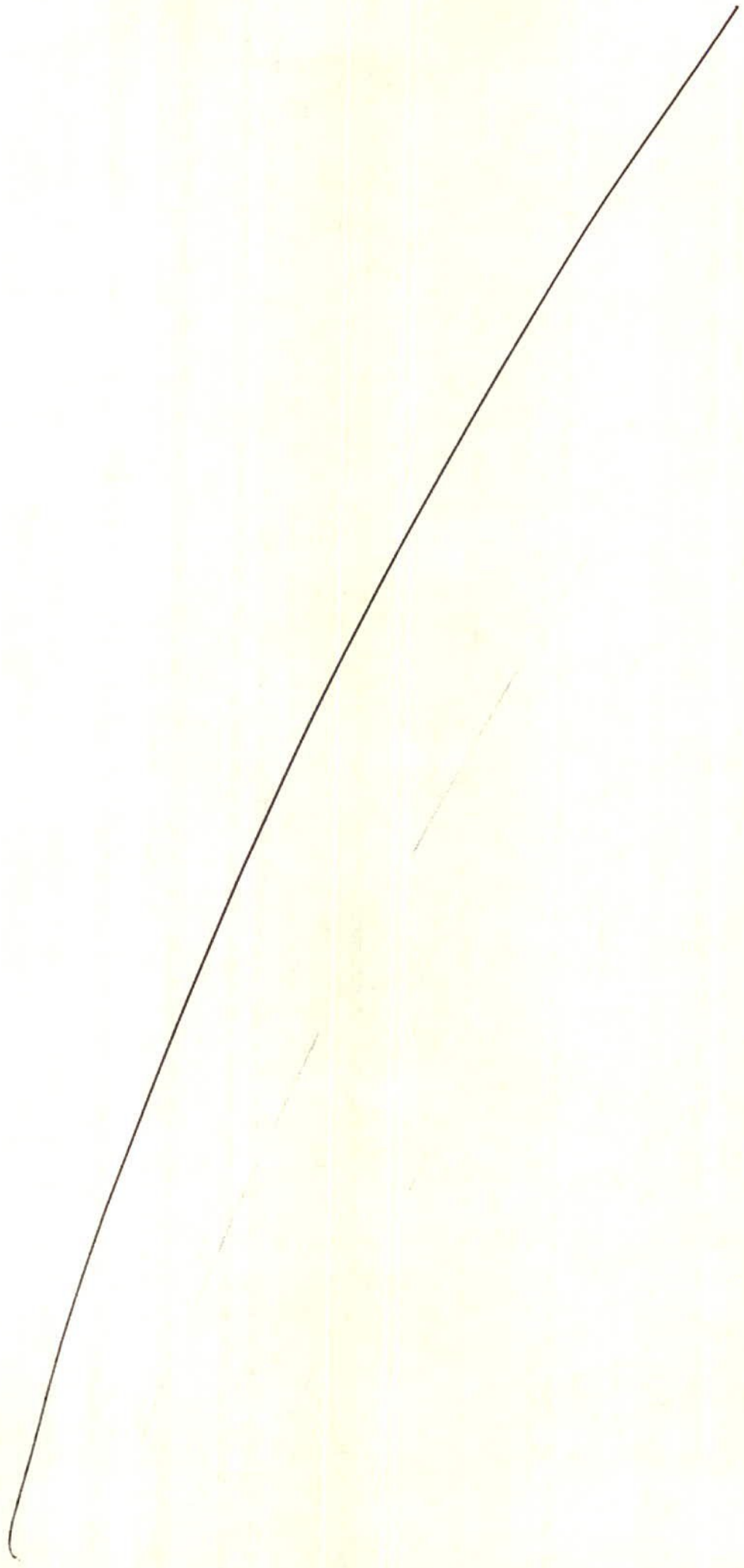
un O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH,

un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)$_2$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$)], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un NH-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$],

un S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un S(=O)$_2$-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un S(=O)$_2$-N(residuo alifático de $C_{1-10}$)$_2$, un S-residuo alifático de $C_{1-10}$,

donde cada uno de los residuos alifáticos $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos $C_{1-8}$ anteriormente mencionados pueden, en cada caso, estar no sustituidos o monosustituidos con OH;

un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)NH- residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)- residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-



residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo cicloalifático de $C_{3-10}$), un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, un C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un C(=O)-NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados pueden, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo alifático de $C_{1-10}$ y el grupo alifático de $C_{1-8}$ can puede estar no sustituido o monosustituido con OH,

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ de y el residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente

entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, =O, $OCF_3$, OH, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, =NH, =N(OH), NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$,

arilo, C(=O)-arilo, C(=O)-NH-arilo, O-arilo, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, S-arilo, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, NH-S(=O)$_2$-arilo un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(arilo), heteroarilo, C(=O)-heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, O-heteroarilo, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-heteroarilo, S-(heteroarilo), S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(heteroarilo), NH-(heteroarilo), NH-C(=O)-heteroarilo, NH-S(=O)$_2$-heteroarilo, NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)(heteroarilo), N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(heteroarilo),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados pueden, en cada caso, estar opcionalmente unidos por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, el arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$,

NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$ $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$,

donde en cada caso los residuos alifáticos $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos $C_{1-8}$ de los residuos anteriormente mencionados pueden estar no sustituidos o monosustituidos con OH.

De manera más preferible,

$R^5$, $R^6$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; metilo; y O-metilo;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; C(=O)-H; C(=O)-OH; $S(=O)_2$-OH; $S(=O)_2-NH_2$;

un residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-(residuo

alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-N(residuo alifático de $C_{1-10}$)-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$,

un O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH,

un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)$_2$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un NH-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$,

donde cada uno de los residuos alifáticos $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos $C_{1-8}$ anteriormente mencionados, puede en cada caso, estar no sustituidos o monosustituidos con OH;

un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)NH- residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, un C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un C(=O)-NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros),

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ de y el residuo

heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, OH, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$;

arilo, C(=O)-arilo, C(=O)-NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, heteroarilo, C(=O)-heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo,

donde en cada caso, independientemente entre si, el arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$ $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$,

alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y S(=O)$_2$OH.

De manera aún más preferible,

$R^5$, $R^6$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; y O-metilo;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; C(=O)-$NH_2$; S(=O)$_2$-OH; S(=O)$_2$-$NH_2$;

un residuo alifático de $C_{1-4}$, ($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH, ($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático, ($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH, ($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-NH-$C_{1-4}$ residuo alifático, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-NH-($C_{1-4}$ residuo alifático)-OH, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-N($C_{1-4}$ residuo alifático)-($C_{1-4}$ residuo alifático)-OH, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-NH-S(=O)$_2$-$C_{1-4}$ residuo alifático, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, un ($C_{1-4}$ grupo alifático)-S(=O)$_2$- residuo alifático de $C_{1-4}$,

un O-residuo alifático de $C_{1-4}$, un O-($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático, O-($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH,

un NH-residuo alifático de $C_{1-4}$, un N($C_{1-4}$ residuo alifático)$_2$, un NH-($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático, un NH-($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH , un N($C_{1-4}$ residuo alifático)[($C_{1-4}$ grupo alifático)-O-$C_{1-4}$ residuo alifático], un N($C_{1-4}$ residuo alifático)[($C_{1-4}$ grupo alifático)-OH], un NH-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-4}$,

donde cada uno de los residuos alifáticos $C_{1-4}$ y

losgrupos alifáticos $C_{1-4}$ anteriormente mencionados, pueden en cada caso, estar no sustituidos o monosustituidos con OH;

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, O-$C_{3-6}$ residuo cicloalifático, un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros),

donde en cada caso, independientemente entre si, te $C_{3-6}$ residuo cicloalifático de y el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, OH, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, y NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$,

arilo, C(=O)-NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo,

donde en cada caso, independientemente entre si, el arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-$SO_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

y NH-C(=O)-alquilo de $C_{1-4}$.

Aún de manera más preferible,

$R^5$, $R^6$, $R^8$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; O-metilo;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-$S(=O)_2$-$NH_2$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-4}$)-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-4}$)-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-OH], N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$], NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

donde el alquileno de $C_{1-4}$ puede en cada caso estar no sustituido o monosustituido con OH,

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, O-$C_{3-6}$ residuo cicloalifático, un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

donde el $C_{3-6}$ residuo cicloalifático es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y

donde el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, acetidinilo, piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo,

donde el residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ y el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, y alquilo de $C_{1-4}$,

fenilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo, preferiblemente fenilo, C(=O)-NH-fenilo y NH-C(=O)-fenilo,

donde el heteroarilo es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de piridilo, furilo y tienilo;

donde en cada caso, independientemente entre si, el fenilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, y $CF_3$.

En una modalidad particularmente preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

$R^5$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; O-metilo;

preferiblemente denotan ambos H,

$R^6$ y $R^8$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; O-metilo;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-$S(=O)_2$-$NH_2$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-4}$)-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-4}$)-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-OH], N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$], NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

donde el alquileno de $C_{1-4}$ puede en cada caso estar no sustituido o monosustituido con OH,

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, O-$C_{3-6}$ residuo cicloalifático, un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

donde el residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y

donde el residuo heterocicloalifático de 3 a 6

miembros es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, acetidinilo, piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo,

donde el $C_{3-6}$ residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ y el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, y alquilo de $C_{1-4}$,

fenilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo, preferiblemente fenilo, C(=O)-NH-fenilo y NH-C(=O)-fenilo,

donde el heteroarilo es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de piridilo, furilo y tienilo;

donde en cada caso, independientemente entre si, fenilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, y $CF_3$.

En otra modalidad particularmente preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

$R^5$ y $R^9$ denotan ambos H,

$R^6$ y $R^8$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; O-metilo;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, OH, $OCF_3$, SH, $SCF_3$, $NH_2$, $C(=O)-NH_2$, $S(=O)_2-OH$, $S(=O)_2-NH_2$,

$CH_3$, $C_2H_5$, $CH_2-OH$, $C_2H_4-OH$, $CH_2-CH(OH)-CH_2-OH$, $CH_2-O-CH_3$, $C_2H_4-O-CH_3$, $CH_2-O-CH_2-OH$, $CH_2-O-C_2H_4-OH$, $CH_2-O-CH_2-O-CH_3$, $CH_2-O-C_2H_4-O-CH_3$, $CH_2-S(=O)_2-CH_3$, $C_2H_4-S(=O)_2-CH_3$, $CH_2-NH-S(=O)_2-CH_3$, $CH_2-NH-S(=O)_2-NH_2$, $CH_2-NH-CH_2-OH$, $CH_2-NH-C_2H_4-OH$, $CH_2-NH-C_2H_4-O-CH_3$, $CH_2-N(CH_3)-C_2H_4-OH$, $CH_2-N(CH_3)-C_2H_4-O-CH_3$, $O-CH_3$, $O-C_2H_4-OH$, $O-C_2H_4-O-CH_3$, $NH-CH_3$, $N(CH_3)_2$, $NH-C_2H_4-OH$, $NH-C_2H_4-O-CH_3$, $N(CH_3)-[C_2H_4-OH]$, $N(CH_3)-[C_2H_4-O-CH_3]$, $NH-S(=O)_2-CH_3$,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, O-ciclopropilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, acetidinilo, piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo, en cada caso independientemente entre si no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, $O-CH_3$, $NH_2$, $N(CH_3)_2$, $CH_3$, $C_2H_5$ y ter-butilo,

fenilo, $C(=O)-NH$-fenilo, o $NH-C(=O)$-fenilo, donde en cada caso, independientemente entre si, el fenilo puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, $O-CH_3$, $CH_3$, $C_2H_5$, y $CF_3$.

Los residuos particularmente preferidos para $R^7$ son seleccionados del grupo que consiste de

H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, OH, $OCF_3$, SH, $SCF_3$, $NH_2$, $C(=O)-NH_2$, $S(=O)_2-OH$, $S(=O)_2-NH_2$,

$CH_3$, $C_2H_5$, $CH_2-OH$, $C_2H_4-OH$, $CH(OH)-CH_2OH$, $CH_2-CH(OH)-$

$CH_2$-OH, $CH_2$-O-$CH_3$, $C_2H_4$-O-$CH_3$, $CH_2$-O-$CH_2$-OH, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-O-$CH_2$-O-$CH_3$, $CH_2$-O-$C_2H_4$-O-$CH_3$, $CH_2$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, $CH_2$-NH-$CH_2$-OH, $CH_2$-NH-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, $CH_2$-N($CH_3$)-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-N($CH_3$)-$C_2H_4$-O-$CH_3$, O-$CH_3$, O-$C_2H_4$-OH, O-$C_2H_4$-O-$CH_3$, NH-$CH_3$, N($CH_3$)$_2$, NH-$C_2H_4$-OH, NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, N($CH_3$)-[$C_2H_4$-OH], N($CH_3$)-[$C_2H_4$-O-$CH_3$], NH-S(=O)$_2$-$CH_3$,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, O-ciclopropilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, acetidinilo, piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo, en cada caso independientemente entre si no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-$CH_3$, $NH_2$, N($CH_3$)$_2$, $CH_3$, $C_2H_5$ y ter-butilo,

fenilo, C(=O)-NH-fenilo, o NH-C(=O)-fenilo, donde en cada caso, independientemente entre si, el fenilo puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, $C_2H_5$, y $CF_3$.

Los residuos más preferidos para $R^7$ son seleccionados del grupo que consiste de $CH_2$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-OH, $CH_2$-$CH_2$-OH, CH(OH)-$CH_2$OH, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, $C_2H_4$-OH, NH-$CH_2$-$CH_2$-OH, NH-$CH_2$-$CH_2$-$OCH_3$, y N($CH_3$)-$CH_2$-$CH_2$-OH; particularmente más preferidos son $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-OH, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, y $C_2H_4$-OH.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

al menos uno de $R^5$ y $R^9$, preferiblemente ambos de $R^5$ y $R^9$, denotan H.

En una modalidad preferida más del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

al menos uno, preferiblemente uno, de $R^6$ y $R^8$ denota H.

En otra modalidad preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

ambos de $R^6$ y $R^8$ denotan H.

En otra modalidad preferida más del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

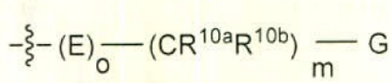
al menos uno de $R^5$ y $R^9$, preferiblemente ambos de $R^5$ y $R^9$, denotan H y

al menos uno, preferiblemente uno, de $R^6$ y $R^8$ denota H

o ambos de $R^6$ y $R^8$ denotan H.

Una modalidad particularmente preferida de la presente invención es el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), donde

$R^1$ representa la subestructura (T1)



(T1)

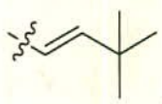
en el cual

E representa O o S,

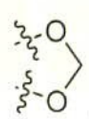
o representa 0 o 1, preferiblemente representa 0,

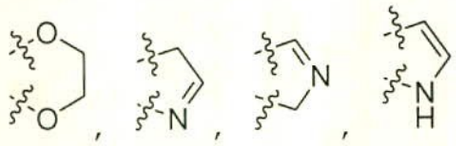
$R^{10a}$ y $R^{10b}$ son seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de H, metilo y etilo, preferiblemente cada uno denota H;

m representa 0, 1 o 2, de manera más preferible 0 o 1;

G representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, o representa  ,

o representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o es seleccionado del grupo que consiste de piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dihidropiridinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiridinilo, en cada caso independientemente entre si no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4})_2$,

o representa furilo o tienilo, en cada caso no sustituido, o denota fenilo o piridilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$,  ,

 , $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$;

$R^2$ es seleccionado del grupo que consiste de $CF_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y ter-butilo, o

es seleccionado del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

$R^3$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y ter-butilo;

n representa 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, de manera más preferible 1,

$R^{3a}$ representa H, metilo, o etilo,

$R^{4a}$ representa H, metilo, o etilo,

Y denota O,

Z representa N o $CR^{4b}$,

preferiblemente representa N cuando $R^{4a}$ denota H o

preferiblemente representa $CR^{4b}$ cuando $R^{4a}$ y $R^{4b}$ representan cada uno H o

preferiblemente representa $CR^{4b}$ cuando $R^{4a}$ representa metilo y $R^{4b}$ representa H,

$R^{4b}$ representa H, metilo, o etilo, preferiblemente H o metilo, de manera más preferible H;

$T^1$ representa N o C-$R^5$,

$U^1$ representa N o C-$R^6$,

V representa N o C-$R^7$,

$U^2$ representa N o C-$R^8$,

$T^2$ representa N o C-$R^9$,

con la condición de que 1, 2 o 3 de las variables $T^1$, $U^1$, V, $U^2$ y $T^2$ representa un átomo de nitrógeno,

$R^5$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; O-metilo; preferiblemente denotan ambos H,

$R^6$ y $R^8$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; O-metilo;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; C(=O)-$NH_2$; $S(=O)_2$-OH; $S(=O)_2$-$NH_2$;

alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-$S(=O)_2$-$NH_2$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-4}$)-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-4}$)-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-OH], N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$], NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

donde el alquileno de $C_{1-4}$ puede en cada caso estar

no sustituido o monosustituido con OH,

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, O-residuo cicloalifático $C_{3-6}$, un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

donde el $C_{3-6}$ residuo cicloalifático es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y

donde el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, acetidinilo, piperidinilo, morfolinilo y pirrolidinilo,

donde el $C_{3-6}$ residuo cicloalifático de y el residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4})_2$, y alquilo de $C_{1-4}$,

fenilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo, preferiblemente fenilo, C(=O)-NH-fenilo y NH-C(=O)-fenilo,

donde el heteroarilo es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de piridilo, furilo y tienilo;

donde en cada caso, independientemente entre si, fenilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que

consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, y $CF_3$.

Preferiblemente $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de H, F, $CH_2$-OH, $C_2H_4$-OH, CH(OH)-$CH_2$OH, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, $CH_2$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, O-$CH_3$, N($CH_3$)$_2$, NH-$C_2H_4$-OH, NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, N($CH_3$)-[$C_2H_4$-OH], NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, acetidinilo, donde el acetidinilo puedo no estar sustituido o monosustituido con OH, de manera más preferible $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de H, F, $CH_2$-OH, $C_2H_4$-OH, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, O-$CH_3$, N($CH_3$)$_2$, NH-$C_2H_4$-OH, NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, N($CH_3$)-[$C_2H_4$-OH], NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, acetidinilo, donde el acetidinilo can no estar sustituido o monosustituido con OH,

Otra modalidad preferida de la presente invención es el compuesto de acuerdo con la fórmula general (I), donde

$R^1$ representa fenilo, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-$CH_3$, $CH_3$, CH($CH_3$)$_2$, ter-butilo y $CF_3$, preferiblemente mono- o disustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, O-$CH_3$, $CH_3$, CH($CH_3$)$_2$, ter-butilo y $CF_3$, de manera más preferible mono con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F, Cl, Br, y I,

$R^2$ es seleccionado del grupo que consiste de $CF_3$, ter-butilo, y ciclopropilo,

$R^3$ representa H o metilo, preferiblemente representa H,

n representa 1,

$R^{3a}$ representa H,

$R^{4a}$ representa H, o metilo,

Y denota O,

Z representa N o $CR^{4b}$,

preferiblemente representa N cuando $R^{4a}$ denota H o

preferiblemente representa $CR^{4b}$ cuando $R^{4a}$ y $R^{4b}$ representan cada uno H o

preferiblemente representa $CR^{4b}$ cuando $R^{4a}$ representa metilo y $R^{4b}$ representa H,

$R^{4b}$ representa H o metilo,

$T^1$ representa C-$R^5$,

$U^1$ representa N,

V representa C-$R^7$,

$U^2$ representa N o C-$R^8$, preferiblemente C-$R^8$,

$T^2$ representa C-$R^9$,

$R^5$ y $R^9$ denotan ambos H,

$R^8$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; O-metilo;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H, F, Cl, Br, I, CN, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, OH, $OCF_3$, SH, $SCF_3$, $NH_2$, $C(=O)-NH_2$, $S(=O)_2-OH$, $S(=O)_2-NH_2$,

$CH_3$, $C_2H_5$, $CH_2-OH$, $C_2H_4-OH$, $CH(OH)-CH_2-OH$, $CH_2-O-CH_3$, $C_2H_4-O-CH_3$, $CH_2-O-CH_2-OH$, $CH_2-O-C_2H_4-OH$, $CH_2-O-CH_2-O-CH_3$, $CH_2-O-C_2H_4-O-CH_3$, $CH_2-S(=O)_2-CH_3$, $C_2H_4-S(=O)_2-CH_3$, $CH_2-NH-S(=O)_2-CH_3$, $CH_2-NH-S(=O)_2-NH_2$, $CH_2-NH-CH_2-OH$, $CH_2-NH-C_2H_4-OH$, $CH_2-NH-C_2H_4-O-CH_3$, $CH_2-N(CH_3)-C_2H_4-OH$, $CH_2-N(CH_3)-C_2H_4-O-CH_3$, $O-CH_3$, $O-C_2H_4-OH$, $O-C_2H_4-O-CH_3$, $NH-CH_3$, $N(CH_3)_2$, $NH-C_2H_4-OH$, $NH-C_2H_4-O-CH_3$, $N(CH_3)-[C_2H_4-OH]$, $N(CH_3)-[C_2H_4-O-CH_3]$, $NH-S(=O)_2-CH_3$,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclohexilo, O-ciclopropilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, acetidinilo, piperidinilo, morfolinilo o pirrolidinilo, en cada caso independientemente entre si no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, $O-CH_3$, $NH_2$, $N(CH_3)_2$, $CH_3$, $C_2H_5$ y ter-butilo,

fenilo, $C(=O)-NH$-fenilo, o $NH-C(=O)$-fenilo, donde en cada caso, independientemente entre si, fenilo puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, $O-CH_3$, $CH_3$, $C_2H_5$, y $CF_3$,

preferiblemente $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de H, F, $CH_2-OH$, $C_2H_4-OH$, $CH(OH)-CH_2OH$, $CH_2-O-C_2H_4-OH$, $CH_2-NH-S(=O)_2-CH_3$, $CH_2-NH-S(=O)_2-NH_2$, $CH_2-S(=O)_2-CH_3$, $C_2H_4-S(=O)_2-CH_3$, $O-CH_3$, $N(CH_3)_2$, $NH-C_2H_4-OH$, $NH-C_2H_4-O-CH_3$, $N(CH_3)-[C_2H_4-OH]$, $NH-S(=O)_2-CH_3$, acetidinilo, donde el acetidinilo puedo no estar sustituido o monosustituido con OH, preferiblemente H, F, $CH_2-OH$, $C_2H_4-OH$, $CH_2-O-C_2H_4-OH$, $CH_2-NH-S(=O)_2-CH_3$, $C_2H_4-S(=O)_2-CH_3$, $O-CH_3$, $N(CH_3)_2$, $NH-C_2H_4-OH$, $NH-C_2H_4-O-CH_3$, $N(CH_3)-[C_2H_4-OH]$, $NH-S(=O)_2-CH_3$, acetidinilo, donde el acetidinilo puede no estar sustituido o monosustituido con OH,

de manera más preferible $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de $C_2H_4-S(=O)_2-CH_3$, $CH_2-O-C_2H_4-OH$, $CH_2-OH$, $CH_2-NH-S(=O)_2-CH_3$, y $C_2H_4-OH$.

Otra modalidad preferida más de la presente invención es el compuesto de acuerdo con la fórmula general

(I), donde

$R^1$ representa fenilo, monosustituido con F, Cl o $CH(CH_3)_2$,

$R^2$ denota $CF_3$ o ter-butilo,

$R^3$ representa H,

n representa 1,

$R^{3a}$ representa H,

$R^{4a}$ representa H, o metilo,

Y denota O,

Z representa N o $CR^{4b}$,

preferiblemente representa N cuando $R^{4a}$ denota H o

preferiblemente representa $CR^{4b}$ cuando $R^{4a}$ y $R^{4b}$ representan cada uno H o

preferiblemente representa $CR^{4b}$ cuando $R^{4a}$ representa metilo y $R^{4b}$ representa H,

$R^{4b}$ representa H,

$T^1$ representa C-$R^5$,

$U^1$ representa N,

V representa C-$R^7$,

$U^2$ representa N o C-$R^8$,

$T^2$ representa C-$R^9$,

$R^5$ y $R^9$ denotan ambos H,

$R^8$ es seleccionado del grupo que consiste de H; F; $CH_3$; $CF_3$; OH; y O-metilo; preferiblemente H; F; $CF_3$; OH; y O-metilo;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de H, F, $CH_2$-OH, $C_2H_4$-OH, CH(OH)-$CH_2$OH, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$NH_2$, $CH_2$-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, O-$CH_3$, $N(CH_3)_2$, NH-$C_2H_4$-OH, NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, N($CH_3$)-[$C_2H_4$-OH], NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, acetidinilo, donde el acetidinilo pueden estar no

sustituido o monosustituido con OH, preferiblemente H, F, $CH_2$-OH, $C_2H_4$-OH, $CH_2$-O-$C_2H_4$-OH, $CH_2$-NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, $C_2H_4$-S(=O)$_2$-$CH_3$, O-$CH_3$, N($CH_3$)$_2$, NH-$C_2H_4$-OH, NH-$C_2H_4$-O-$CH_3$, N($CH_3$)-[$C_2H_4$-OH], NH-S(=O)$_2$-$CH_3$, acetidinilo, donde el acetidinilo puede no estar sustituido o monosustituido con OH,

C(=O)-NH-fenilo o NH-C(=O)-fenilo, donde en cada caso, independientemente entre si, el fenilo puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, y $CF_3$.

Particularmente preferidos de la invención son los compuestos del grupo de

1 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)acetamida;

2 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)propanamida;

3 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)propanamida;

4 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea;

5 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea;

6 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida;

7 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida;

8 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-3-il)propanamida;

9 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea;

10 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-4-il)acetamida;

11 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-4-il)acetamida;

12 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-4-il)urea;

13 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(pirimidin-4-il)acetamida;

14 1N-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piracin-2-il)acetamida;

15 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridacin-4-il)urea;

16 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida;

17 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-cloropiridin-3-il)acetamida;

18 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)urea;

19 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(2-metilpirimidin-5-il)urea;

20 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(1,3,5-triacin-2-il)urea;

21 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)urea;

22 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2- (metilsulfonil)etil)piridin-3-il)urea;

23 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)-piridin-3-il)urea;

24 1-((1(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)-piridin-3-il)urea;

25 5-(3((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)picolinamida;

26 5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)picolinamida;

27 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)propanamida;

28 N-((5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)piridin-2-il)metil)-metansulfonamida;

29 Diamida N-((5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)piridin-2-il)metil)-sulfúrica;

30 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-propanamida;

31 (E)-1-((1-(3,3-dimetilbut-1-enil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-piridin-3-il)urea;

32 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

33 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

34 1-((1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-

il)urea;

35 1-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

36 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)3-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

37 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

38 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(3-isopropilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea;

39 1-((1-(3-ter-butilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)3(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-urea;

40 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(3-(metoximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

41 1-((1-(3-(difluorometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

42 1-((1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

43 1-((1-(3-(dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

44 1-((1-(5-cloropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

45 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-

metil)urea;

46 1-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-piridin-3-il)urea;

47 1-((1-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

48 1-((1-(furan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

49 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(tiofen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea;

50 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

51 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-propanamida;

52 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea;

53 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietoxi)metil)piridin-3-il)propanamida;

54 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)urea;

55 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)picolinamida;

56 5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)picolinamida;

57 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenil-

picolinamida;

58 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)picolinamida;

59 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(tri-fluorometil)fenil)picolinamida;

60 5-(1((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N(4-fluorofenil) picolinamida;

615-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluorometil) fenil)picolinamida;

62 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenil-pirimidin-2-carboxamida;

63 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)pirimidin-2-carboxamida;

64 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(tri-fluorometil)fenil)pirimidin-2-carboxamida;

65 5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenil-pirimidin-2-carboxamida;

66 5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)pirimidin-2-carboxamida;

67 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(tri-fluorometil)

fenil)pirimidin-2-carboxamida;

68 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)urea;

69 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)-urea;

70 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

71 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-urea;

72 1-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-urea;

73 1-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

74 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-pentil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

75 1-((1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

76 1-((1-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

77 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

78 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

79 1-((1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

80 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

81 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

82 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(3-isopropilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

83 1-((1-(3-ter-butilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

84 1-((3-ter-butil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

85 1-((3-ter-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

86 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

87 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)urea;

88 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)propanamida;

89 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-

piridin-3-il)urea;

90 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)urea;

91 N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-benzamida;

92 N-(5-(1((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-piridin-2-il)benzamida;

93 N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-fluorobenzamida;

94 N-(5-(1((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-piridin-2-il)-4-fluorobenzamida;

95 N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-clorobenzamida;

96 4-cloro-N-(5(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)benzamida;

97 4-cloro-N-(5-(1-oxo-1-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)propan-2-il)-piridin-2-il)benzamida;

98 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propan-amida;

99 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

100 N-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

101 N-(5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)piridin-2-il)metan-sulfonamida;

102 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

103 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-il)propanamida;

104 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoxi-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-il)propanamida;

105 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

106 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il)urea;

107 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;

108 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

109 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

110 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

111 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

112 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

113 1-((1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il)urea;

114 1-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea;

115 1-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-isopropilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

116 1-((1-(3-ter-butilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il)urea;

117 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

118 1-((1-(3-(dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

119 1-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

120 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

121 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-urea;

122 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

123 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

124 (R)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

125 (S)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-piridin-3-il)urea;

126 (R)-1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

127 (S)-1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

128 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-hidroxipiridin-3-il)urea;

129 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)propanamida;

130 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)urea;

131 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea;

132 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea;

133 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)urea;

134 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietilamino)metil)-piridin-3-il)urea;

135 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)-metil)piridin-3-il)urea;

136 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;

137 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-metilpiridin-3-il)urea;

138 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4,6-dimetilpiridin-3-il)urea;

139 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)urea;

140 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

141 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-il)urea;

142 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)propanamida;

143 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)-2-metilpiridin-3-il)urea;

144 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)urea;

145 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)-urea;

146 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-propanamida;

147 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)-propanamida;

148 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)propanamida;

149 N-((1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)propanamida;

150 N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-propanamida;

151 2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-N-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;

152 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea;

153 1-((3-ter-butil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea;

154 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

155 1-((1-(3,5-difluorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

156 1-((1-(4-cloro-3-metilfenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

157 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

158 1-((1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

159 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-il)urea;

160 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

161 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)propanamida;

162 N-((5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)pirimidin-2-il)metil)-metanesulfonamida; y

163 1-((3-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

opcionalmente en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Además, puede darse preferencia a los compuestos de acuerdo con a invención que causen un desplazamiento del 50 por ciento de la capsaicina, la cual está presente en una concentración de 100 nM, en un ensayo de FLIPR con células CHO K1 las cuales fueron transfectadas con el gen de VR1 a una concentración menor de 2,000 nM, preferiblemente menor de 1,000 nM, de manera particularmente preferida menor de 300 nM, de manera más particularmente preferida menor de 100 nM, de manera aún más preferida menor de 75 nM, de manera

adicional preferiblemente menor de 50 nM, de manera más preferible menor de 10 nM.

En el proceso, el flujo de entrada de $Ca^{2+}$ es cuantificado en el ensayo FLIPR con la ayuda de un tinte sensible al $Ca^{2+}$- (del tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector de placas de formación de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EUA), como se describe aquí posteriormente.

Los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención, de la fórmula general (I), anteriormente mencionados y los esteroisómeros correspondientes y también los ácidos, bases, sales y solvatos respectivos son toxicológicamente seguros y por lo tanto son adecuados como ingredientes farmacéuticos activos en composiciones farmacéuticas.

La presente invención se relaciona por lo tanto además con una composición farmacéutica que tiene al menos un compuesto de acuerdo con la invención, de la fórmula (I) indicada anteriormente, en cada caso, si es apropiado, en forma de uno de sus esteroisómeros puros, en particular enantiómeros o diasterómeros, sus racematos en forma de una mezcla de esteroisómeros, en particular los enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezclado deseada, o respectivamente en forma de una sal correspondiente, o respectivamente en forma de un solvato correspondiente, y también si es apropiado uno o más auxiliares farmacéuticamente compatibles.

Esas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son adecuadas, en particular para la regulación del receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1), preferiblemente la

inhibición de receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1), es decir que ejercen un efecto agonista o antagonista.

De igual modo, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son preferiblemente adecuadas para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos o enfermedades las cuales son mediadas, al menos en parte, por los receptores de vanilloide 1.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para la administración a adultos y niños, incluyendo niños pequeños y bebés.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser encontrada como una forma farmacéutica líquida, semisólida o sólida, por ejemplo en forma de soluciones para inyección, gotas, jugos, jarabes, rocíos, suspensiones, tabletas, parches, cápsulas, emplastos, supositorios, ungüentos, cremas, lociones, geles, emulsiones, aerosoles, o en formas de partículas múltiples, por ejemplo en forma de granulados o gránulos, si es apropiado, comprimidos en tabletas, decantados en cápsulas o suspendidos en un líquido, y también administrados como tales.

Además de al menos un compuesto sustituido de la fórmula (I) indicada anteriormente, si es apropiado en forma de uno de sus esteroisómeros puros, en particular enantiómeros o diasterómeros, su racemato en forma de mezclas de esteroisómero, en particular los enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezclado, o si es apropiado, en forma de una sal correspondiente o respectivamente en forma de un solvato correspondiente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención

contiene, de manera convencional, además auxiliares farmacéuticos fisiológicamente compatibles, los cuales por ejemplo, pueden ser seleccionados del grupo que consiste de excipientes, cargas, solventes, diluentes, sustancias tensoactivas, tintes, preservativos, agentes aerosolizantes, aditivos de deslizamiento, lubricantes, aromas y aglutinantes.

La selección de los auxiliares fisiológicamente compatibles y también de las cantidades de los mismos depende de si la composición farmacéutica va a ser aplicada oral, subcutánea, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o localmente, por ejemplo para infecciones de la piel, las membranas mucosas y los ojos. Las preparaciones en forma de tabletas, grageas, cápsulas, gránulos, granulados, gotas, jugos y jarabes, son preferiblemente adecuadas para aplicación oral; las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles y también los rocíos, son preferiblemente, adecuadas para aplicación parenteral, tópica y por inhalación. Los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención, usados en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención en forma de depósito o disueltos o en un emplasto, siendo agregados agentes promotores de la penetración de la piel, si es apropiado, son adecuados para preparaciones de aplicación percutánea. Las formas de preparación aplicables oralmente y pecutáneamente pueden liberar el compuesto sustituido, respectivo, de acuerdo con la invención también en una forma retardada.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son preparadas con la ayuda de medios,

dispositivos, métodos y procesos convencionales conocidos en la técnica, como los descritos por ejemplo en "Remington's Farmaceutical Sciences", A.R. Gennaro (Editor), 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, en particular en la Parte 8, Capítulos 76 a 93. La descripción correspondiente es introducida aquí a manera de referencia y forma parte de la descripción. La cantidad a ser administrada al paciente de los compuestos sustituidos respectivos, de acuerdo con la invención, de la Fórmula General (I) indicada anteriormente puede variar y depende por ejemplo del peso o edad del paciente y también del tipo de aplicación, la indicación y severidad del trastorno. Convencionalmente son aplicados de 0.001 a 100 mg/kg, preferiblemente 0.05 a 75 mg/kg, de manera particularmente preferible de 0.05 a 50 mg de al menos uno de esos compuestos de acuerdo con la invención por kg de peso corporal del paciente.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención es preferiblemente adecuada para el tratamiento y/o profilaxis de uno o más trastornos y/o de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste de dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular; hiperalgesia, causalgia, migraña, depresión; afección nerviosa; daños axonales; enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente estados de deficiencia cognitiva, de manera particularmente preferida trastornos de la memoria, epilepsia; enfermedades respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste de asma, bronquitis e inflamación pulmonar; tos;

incontinencia urinaria; vejiga superactiva (OAB); trastornos y/o daños del tracto gastrointestinal; úlceras duodenales; úlceras gástricas, síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones de los ojos; irritaciones de la piel; enfermedades de la piel de origen neurótico, enfermedades alérgicas de la piel; psoriasis; vitíligo; herpes simple; inflamaciones; preferiblemente inflamaciones del intestino, los ojos, la vejiga, la piel o la membrana mucosa nasal; diarrea; prurito, osteoporosis; artritis; osteoartritis; enfermedades reumáticas; trastornos de alimentación, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos, mal uso de medicamentos; síntomas de abstención en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos preferiblemente a opioides naturales o sintéticos; dependencia de drogas; mal uso de drogas; síndromes de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia del alcohol; mal uso del alcohol; síntomas de abstinencia de dependencia del alcohol; para la diuresis; para la antidiuresis; para influenciar el sistema cardiovascular; para incrementar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios cortados; para incrementar la libido; para modular la actividad motriz; para la anxiolisis; para la anestesia local y/o para inhibir efectos laterales indeseables, preferiblemente seleccionados del grupo que cosiste de hipertermia, hipertensión y broncoconstricción, activadas por administración de agonistas en el receptor de vanilloide 1 (receptor de VR1/TRPV1), seleccionados preferiblemente del

grupo que consiste de capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

De manera particularmente preferible, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para el tratamiento y/o profilaxis de uno o más trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo que consiste de dolor, preferiblemente de dolor seleccionado del grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular; migraña; depresión; enfermedades neurodegenerativas, seleccionadas preferiblemente del grupo que consiste de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente estados de deficiencia cognitiva, de manera particularmente preferida, trastornos de la memoria, inflamaciones, preferiblemente inflamaciones del intestino, los ojos, la vejiga, la piel o la membrana mucosa nasal; incontinencia urinaria, vejiga superactiva (OAB); dependencia de medicamentos, mal uso de medicamentos; síntomas de abstención en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos preferiblemente desarrollo de tolerancia a opioides naturales o sintéticos; dependencia de fármacos; mal uso de fármacos; síntomas de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia de alcohol; mal uso del alcohol y síntomas de abstinencia en dependencia del alcohol.

De manera más particularmente preferida, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es adecuada para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, preferiblemente del dolor seleccionado del grupo que consiste

de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.

La presente invención se relaciona además con un compuesto sustituido de acuerdo con la fórmula general (I) y también si es apropiado con un compuesto sustituido de acuerdo con la fórmula general (I) y uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para usarse en la regulación del receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1), preferiblemente para usarse en la inhibición del receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o estimulación del receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1).

La presente invención por lo tanto se relaciona además con un compuesto sustituido de acuerdo con la fórmula general (I) y también si es apropiado con un compuesto sustituido de acuerdo con la fórmula general (I) y uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades las cuales son mediadas, al menos en parte, por receptores de vanilloide 1.

En particular, la presente invención se relaciona por lo tanto además con un compuesto sustituido de acuerdo con la fórmula general (I) y también si es apropiado con un compuesto sustituido de acuerdo con la fórmula general (I) y uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para usarse en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo que consiste de dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular; hiperalgesia, alodinia; causalgia; migraña; depresión; afección nerviosa; daños axonales;

enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste de esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente estados de deficiencia cognitiva, de manera particularmente preferida, trastornos de la memoria; epilepsia; enfermedades respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste de asma, bronquitis e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga superactiva (OAB); trastornos y/o daños del tracto gastrointestinal; úlceras duodenales; úlceras gástricas, síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones de los ojos; irritaciones de la piel; enfermedades de la piel de origen neurótico, enfermedades alérgicas de la piel; psoriasis; vitíligo; herpes simple; inflamaciones; preferiblemente inflamaciones del intestino, los ojos, la vejiga, la piel o la membrana mucosa nasal; diarrea; prurito, osteoporosis; artritis; osteoartritis; enfermedades reumáticas; trastornos de alimentación, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos, mal uso de medicamentos; síntomas de abstención en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos preferiblemente a opioides naturales o sintéticos; dependencia de drogas; mal uso de drogas; síntomas de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia del alcohol; mal uso del alcohol y síntomas de abstinencia de dependencia del alcohol; para la diuresis; para la antidiuresis; para influenciar el sistema cardiovascular; para incrementar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de

nervios cortados; para incrementar la libido; para modular la actividad de movimiento; para la anxiolisis; para la anestesia local y/o para inhibir efectos laterales indeseables, preferiblemente seleccionados del grupo que cosiste de hipertermia, hipertensión y broncoconstricción, activadas por la administración de agonistas del receptor de vanilloide 1 (receptor de VR1/TRPV1), seleccionados preferiblemente del grupo que consiste de capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

El más particularmente preferido es un compuesto sustituido de acuerdo con la fórmula general (I) y también si es apropiado con un compuesto sustituido de acuerdo con la fórmula general (I) y uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para usarse en la profilaxis y/o tratamiento del dolor, preferiblemente del dolor seleccionado del grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático y dolor visceral.

La presente invención se relaciona además con el uso de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula general (I) también si es apropiado con uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables para la preparación de la composición farmacéutica para la regulación del receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1), preferiblemente para la inhibición de receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1), y, además para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos y/o enfermedades las cuales son mediadas, al menos en parte, por receptores de vanilloide 1, como por ejemplo grupo que consiste de dolor, preferiblemente dolor seleccionado del

grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular; hiperalgesia, alodinia; causalgia, migraña, depresión; afección nerviosa; daños axonales; enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste de esclerosis múltiple; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente estados de deficiencia cognitiva, de manera particularmente preferida, trastornos de la memoria, epilepsia; enfermedades respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste de asma, bronquitis e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga superactiva (OAB); trastornos y/o daños del tracto gastrointestinal; úlceras duodenales; úlceras gástricas, síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones de los ojos; irritaciones de la piel; enfermedades de la piel de origen neurótico, enfermedades alérgicas de la piel; psoriasis; vitíligo; herpes simple; inflamaciones; preferiblemente inflamaciones del intestino, los ojos, la vejiga, la piel o la membrana mucosa nasal; diarrea; prurito, osteoporosis; artritis; osteoartritis; enfermedades reumáticas; trastornos de alimentación, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos, mal uso de medicamentos; síntomas de abstención en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos preferiblemente a opioides naturales o sintéticos; dependencia de drogas; mal uso de drogas; síndromes de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia del alcohol; mal uso del alcohol; síntomas de abstinencia de dependencia del alcohol;

para la diuresis; para la antidiuresis; para influenciar el sistema cardiovascular; para incrementar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios cortados; para incrementar la libido; para modular la actividad de movimiento; para la anxiolisis; para la anestesia local y/o para inhibir efectos laterales indeseables, preferiblemente seleccionados del grupo que cosiste de hipertermia, hipertensión y broncoconstricción, activadas por administración de agonistas en el receptor de vanilloide 1 (receptor de VR1/TRPV1), seleccionados preferiblemente del grupo que consiste de capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

Otro aspecto de la presente invención es el método para la regulación del receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1), preferiblemente para la inhibición de receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1) y/o para la estimulación del receptor de vanilloide 1-(VR1/TRPV1), y, además un método de tratamiento y/o profilaxis de trastornos y/o enfermedades, las cuales son mediadas, al menos en parte, por receptores de vanilloide 1, en un mamífero, preferiblemente en trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo que consiste de dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo que consiste de dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular; hiperalgesia, alodinia; causalgia, migraña, depresión; afección nerviosa; daños axonales; enfermedades neurodegenerativas, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste de esclerosis múltiple; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente estados de deficiencia cognitiva, de manera particularmente

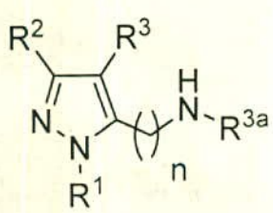
preferida, trastornos de la memoria, epilepsia; enfermedades respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste de asma, bronquitis e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga superactiva (OAB); trastornos y/o daños del tracto gastrointestinal; úlceras duodenales; úlceras gástricas, síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones de los ojos; irritaciones de la piel; enfermedades de la piel de origen neurótico, enfermedades alérgicas de la piel; psoriasis; vitíligo; herpes simple; inflamaciones; preferiblemente inflamaciones del intestino, los ojos, la vejiga, la piel o la membrana mucosa nasal; diarrea; prurito, osteoporosis; artritis; osteoartritis; enfermedades reumáticas; trastornos de alimentación, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos, mal uso de medicamentos; síntomas de abstención en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos preferiblemente a opioides naturales o sintéticos; dependencia de drogas; mal uso de drogas; síndromes de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia del alcohol; mal uso del alcohol; síntomas de abstinencia de dependencia del alcohol; para la diuresis; para la antidiuresis; para influenciar el sistema cardiovascular; para incrementar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios cortados; para incrementar la libido; para modular la actividad de movimiento; para la anxiolisis; para la anestesia local y/o para inhibir efectos laterales indeseables, preferiblemente seleccionados del grupo que cosiste de hipertermia, hipertensión y broncoconstricción,

activadas por administración de agonistas en el receptor de vanilloide 1 (receptor de VR1/TRPV1), seleccionados preferiblemente del grupo que consiste de capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil, lo cual comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de la fórmula general (I).

La efectividad contra el dolor puede ser mostrada, por ejemplo, en el *modelo de Bennett* o *Chung* (Bennett, G.J. y Xie, Y.K., A periferal mononeuropaty en rat that produces disorders of pain sensation like those seen en man, Pain 1988, 33(1), 87-107; Kim, S.H. y Chung, J.M., An experimental model for periferal neuropaty produced by segmental spinal nerve ligation en the rat, Pain 1992, 50(3), 355-363), por experimentos de sacudido de cola (por ejemplo, de acuerdo con D'Amour und Smit (J. Farm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)) o por la prueba de formalina (por ejemplo, de acuerdo con D. Dubuisson et al., Pain 1977, 4, 161-174).

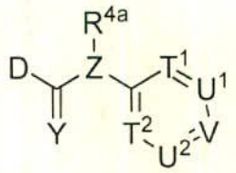
La presente invención se relaciona además con procesos para preparar los compuestos de la invención de la fórmula general (I) mencionados anteriormente.

En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención de fórmula general (I) pueden ser preparados con un proceso de acuerdo con el cual al menos un compuesto de fórmula general (II).



(II)

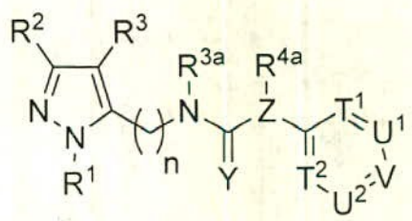
en la cual $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{3a}$ y n tienen uno de los significados anteriores, se hace reaccionar en un medio de reacción, si es apropiado en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado, si es apropiado en presencia de al menos una base, con un compuesto de fórmula general (III) con D = OH o Hal,



D = OH, Hal

(III),

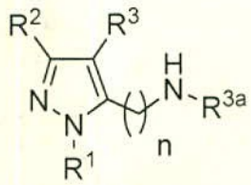
en la cual Hal representa un halógeno, preferiblemente Br o Cl, y $R^{4a}$, Y, $T^1$, $U^1$, V, $T^2$ y $U^2$ tienen cada uno de los significados anteriores y Z denote $C\text{-}R^{4b}$, donde $R^{4b}$ tiene uno de los significados anteriores, en un medio de reacción, si es apropiado en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado, si es apropiado en presencia de al menos una base, para formar un compuesto de fórmula general (I),



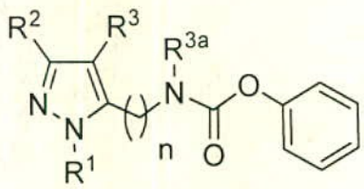
(I),

en la cual Z representa $CR^{4b}$ y $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{3a}$, $R^{4a}$, $R^{4b}$, Y, $T^1$, $U^1$, V, $T^2$ y $U^2$ y n tiene uno de los significados anteriores;

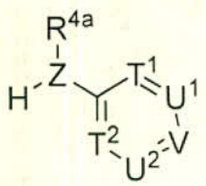
o porque al menos compuesto de fórmula general (II),



en la cual $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{3a}$ y n tienen uno de los significados anteriores, se hace reaccionar para formar compuesto de fórmula general (IV)



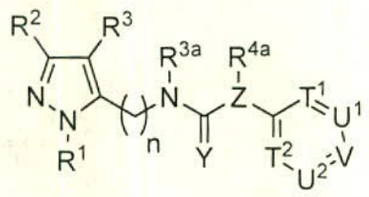
en la cual $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{3a}$ y n tienen uno de los significados anteriores, en un medio de reacción, en presencia de cloroformiato de fenilo, si es apropiado, en presencia de al menos una base y/o al menos un reactivo de acoplamiento, y el compuesto es, si es apropiado, purificado y/o aislado, y un compuesto de fórmula general (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general (V),



(V),

en la cual $R^{4a}$, $T^1$, $U^1$, V, $T^2$ y $U^2$ tienen uno de los significados anteriores, y Z denota N, en un medio de reacción, si es apropiado en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento adecuado, si es apropiado en

presencia de al menos una base, para formar un compuesto de fórmula general (I),



(I),

en la cual Z representa N y $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^{3a}$, $R^{4a}$, Y, $T^1$, $U^1$, V, $T^2$ y $U^2$ y n tienen uno de los significados anteriores.

La reacción de los compuestos de las fórmulas (II) y (V) indicadas anteriormente con ácidos carboxílicos de la fórmula general (III) indicada anteriormente, particularmente con D = OH, para formar compuestos de la fórmula general (I) indicada anteriormente, es llevada a cabo preferiblemente en un medio de reacción seleccionado del grupo que consiste de éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, (1,2)-dicloroetano, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, si es apropiado en presencia de al menos un reactivo de acoplamiento, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), diciclohexilcarbodiimida (DCC), N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI), diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1, 2, 3-triazolo[4,5-b]piridino-1-il-metilen]-N-metilmetanaminio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-

hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), si es apropiado, en presencia de al menos una base orgánica, preferiblemente seleccionada del grupo que consiste de trietilamina, piridina , dimetilaminopiridina , N-metilmorfolina y diisopropiletilamina, preferiblemente a temperaturas de -70°C a 100 °C.

De manera alternativa, la reacción de los compuestos de las fórmulas generales (II) y (V) indicadas anteriormente con haluros de ácido carboxílico de la fórmula general (III) indicada anteriormente con D = Hal, en la cual Hal representa un halógeno como el grupo saliente, preferiblemente un átomo de cloro y bromo, para formar compuestos de la fórmula general (I) indicada anteriormente se lleva a cabo en un medio de reacción preferiblemente seleccionada del grupo que consiste de éter dietílico, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano y mezclas correspondientes, si es apropiado en presencia de una base orgánica o inorgánica, seleccionada preferiblemente del grupo que consiste de trietilamina, dimetilaminopiridina , piridina y diisopropilamina, a temperaturas de -70 °C a 100 °C.

Los compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV), y (V) indicadas anteriormente están cada uno comercialmente disponibles y/o pueden ser preparados usando procesos convencionales conocidos por el experto en la técnica. En particular, los procesos para preparar esos compuestos son descritos por ejemplo en la WO 2010/127855-A2, y la WO 2010/127856-A2. Las partes correspondientes de esas referencias son consideradas por lo tanto parte de esa descripción.

Todas las reacciones que pueden ser aplicadas para sintetizar los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden, cada una, ser llevada a cabo bajo las condiciones convencionales con las cuales un experto en la técnica está familiarizado, por ejemplo, con respecto a la presionó o el orden en el cual los componentes son agregados. Si es apropiado, el experto en la técnica puede determinar el procedimiento óptimo bajo las condiciones respectivas, llevando a cabo pruebas preliminares simples. Los productos intermediarios y finales obtenidos usando las reacciones descritas aquí anteriormente pueden cada uno ser purificados y/o aislados, si se desea y/o se requiere, usando métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Los procesos de purificación adecuados son por ejemplo procesos de extracción y procesos cromatográficos como la cromatografía en columna o cromatografía preparativa. Todos los pasos de proceso de las secuencias de reacción que puedan ser aplicadas para sintetizar los compuestos de acuerdo con la presente invención, así como la purificación y/o aislamiento respectivo de los productos intermedios o finales, pueden ser llevados a cabo parcial o completamente bajo una atmósfera de gas inerte, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención pueden ser aislados tanto en forma de sus bases libres, sus ácidos libres como también en forma de las sales correspondientes, en particular sales fisiológicamente compatibles, es decir sales fisiológicamente aceptables.

Las bases libres de los compuestos sustituidos respectivos de acuerdo con la invención pueden ser

convertidos a las sales correspondientes, preferiblemente sales fisiológicamente compatibles, por ejemplo, por reacción con un ácido inorgánico u orgánico, preferiblemente con HCl, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexan-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2, 3 o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α-lipoico, acetil glicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico y/o ácido aspártico. Las bases libres de los compuestos sustituidos respectivos de la fórmula general (I) anteriormente mencionada, y de los esteroisómeros correspondientes pueden de igual modo ser convertidos a las sales fisiológicamente compatibles correspondientes usado el ácido libre o una sal de un aditivo azucarado, como sacarina, ciclamato o acesulfame.

En consecuencia, los ácidos libres de los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención pueden ser convertidos a las sales fisiológicamente compatibles correspondientes por reacción con una base adecuada. Los ejemplos incluyen las sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio $[NH_xR_{4-x}]^+$, en la cual x = 0, 1, 2, 3 o 4 y R representa un residuo alifático de $C_{1-4}$ ramificado o no ramificado.

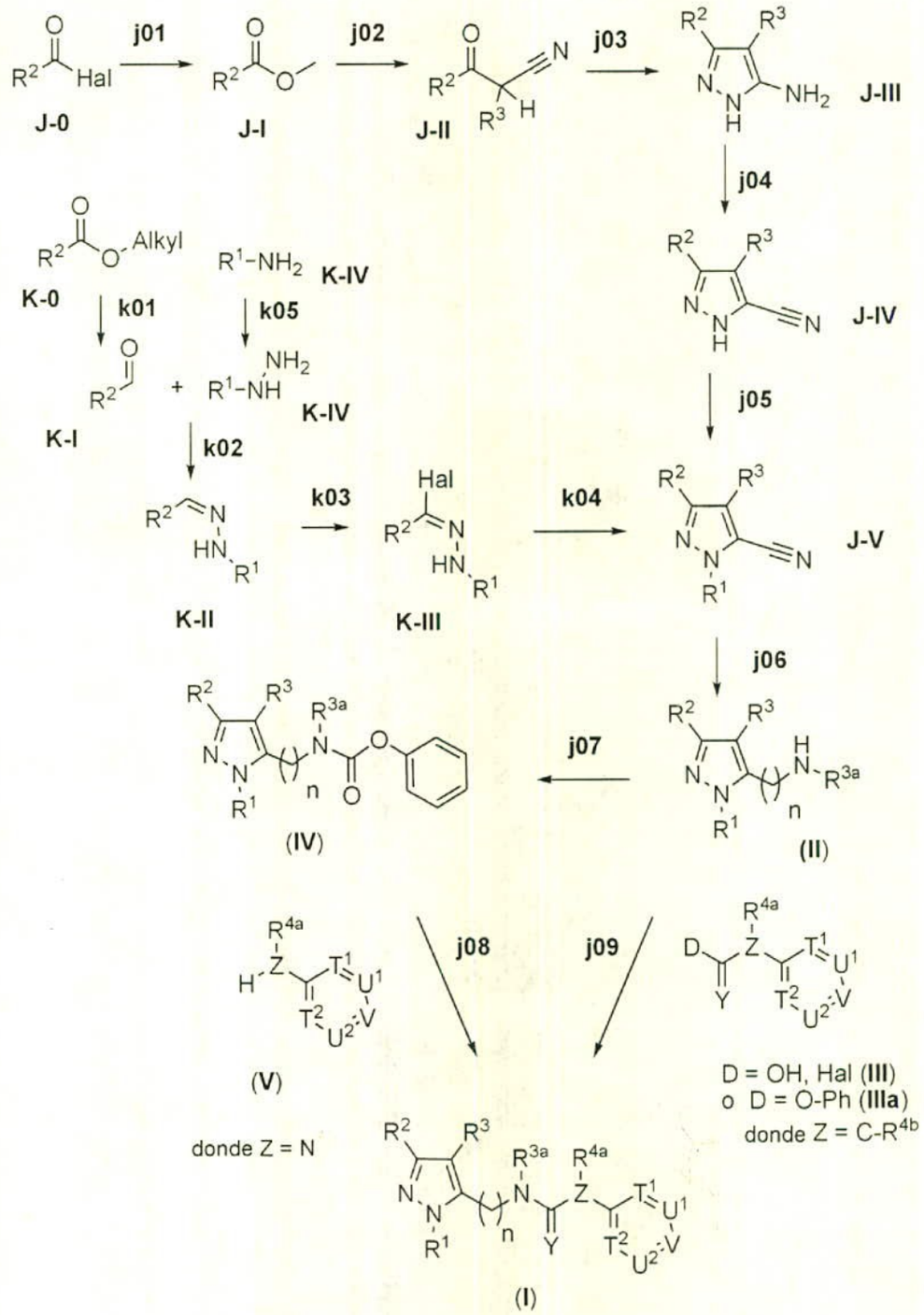
Los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención y de los esteroisómeros correspondientes pueden, si es apropiado, al igual que los ácidos correspondientes, las bases o sales correspondientes de esos compuestos, pueden ser

obtenidos en forma de sus solvatos, preferiblemente en forma de sus hidratos, usando métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

Si los compuestos sustituidos de acuerdo con la invención son obtenidos, y después de la preparación de los mismos, en forma de una mezcla o sus esteroisómeros, preferiblemente en forma de sus racematos u otras mezclas de sus diferentes enantiómeros y/o diasterómeros, pueden ser separados y si es apropiado aislados usando procesos convencionales conocidos por el experto en la técnica. Los ejemplos incluyen procesos de separación cromatográficos, en particular procesos de cromatografía de líquidos bajo presión normal o bajo presión elevada, preferiblemente procesos de MPLC y HPLC, y también procesos de cristalización fraccionada. Esos procesos pueden permitir que los enantiómeros individuales, por ejemplo, sales diasteroméricas formadas por medio de HPLC en fase estacionaria quiral o por medios de cristalización con ácido quirales, por ejemplo ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico o ácido (+)-10-canforsulfónico, sean separados entre sí.

Los componentes químicos y de reacción usados en las reacciones y esquemas de reacción descritos a continuación se encuentran comercialmente disponibles o en cada caso pueden ser preparados por métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

*Esquema de reacción general (Esquema de reacción 1):*


j01
j02
j03
J-0
J-I
J-II
J-III
j04
J-IV
j05
K-0
k01
K-I
k05
K-IV
k02
K-II
k03
K-III
k04
J-V
j06
j07
(IV)
(II)
j08
j09
(V)
donde Z = N
D = OH, Hal (III)
o D = O-Ph (IIIa)
donde Z = C-R4b
(I)

144

En el paso j01 un haluro de ácido J-0, en el cual Hal preferiblemente representa Cl o Br, puede ser esterificado usando metano para formar el compuesto J-I por medio de los métodos con el cual el experto en la técnica está familiarizado.

En el paso j02 el pivalato de metilo J-I puede ser convertido en un oxoalquilnitrilo J-II por medio de métodos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo usando un alquil nitrilo $R^3CH_2$-CN, si es apropiado en presencia de una base.

En el paso j03 el compuesto J-II puede ser convertido en un derivado de pirazolilo sustituido con amino J-III por medio de los métodos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo usando hidrato de hidracina con ciclización.

En el paso j04 el compuesto amino J-III puede ser convertido primero en una sal de diazonio por medio de los métodos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo usando nitrilo, y la sal de diazonio puede ser convertida en un derivado de pirazolilo sustituido con ciano J-IV con eliminación de nitrógeno usando un cianuro, si es apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento.

En el paso j05 el compuesto J-IV puede ser sustituido en la posición N por medio de los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo usando un haluro $R^1$-Hal, si es apropiado en presencia de una base y/o un reactivo de acoplamiento, donde Hal es preferiblemente Cl, Br o I, o usando un ácido borónico $B(OH)_2R^1$ o un éster de ácido borónico correspondiente, si es apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento y/o una base y el compuesto **J-**

**V** puede de esta manera ser obtenido. Si $R^1$ se liga a la fórmula general (I) vía un heteroátomo (si $R^1$ representa la subestructura (T-1), por ejemplo, en la cual o representa 1 y E puede representar *inter alia* O, S, $S(=O)_2$, NH-C(=O) o $NR^{11}$), entonces la sustitución puede ser llevada a cabo usando métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo con la ayuda de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y la conversión posterior en aminas secundarias o terciarias, donde E = $NR^{11}$ (por ejemplo, como se describe en la WO 2010/127855-A2, y la WO 2010/127856-A2). En el caso de E = O, la sustitución puede ser llevada a cabo usando métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo con la ayuda de reactivos peróxido y la conversión posterior en éter. En el caso de E = $S(=O)_2$, la sustitución puede ser llevada a cabo por sulfonilación con cloruros de sulfonilo, por ejemplo. En el caso de E = S, la preparación puede por ejemplo ser llevada a cabo por reacción de disulfuros o también con cloruros de sulfenilo o sulfenamidas, o también por transformación en el mercaptano por medio de métodos conocidos por el experto en la técnica y la conversión posterior en el tioéter.

De manera alternativa, una segunda guía de síntesis, en la cual en el paso k01 un éster K-0 es reducido primero para formar un aldehído K-I por medio de métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo usando reactivos de hidrogenación adecuados con nitruros de metal, es adecuada para preparar el compuesto J-V.

En el paso k02 el aldehído K-I puede entonces hacerse reaccionar con una hidracina K-V, la cual puede ser obtenida en el paso k05, partiendo de la amina primaria K-IV, por medio de

métodos conocidos por el experto en la técnica, para formar la hidracina K-II por medio de métodos conocidos por el experto en la técnica con eliminación de agua.

En el paso k03 la hidracina K-II puede ser halogenada, preferiblemente clorada, por medio de métodos conocidos por el experto en la técnica con el enlace doble, como por ejemplo, usando un reactivo de cloración como NCS, y el compuesto K-III puede de esta manera ser obtenido.

En el paso k04 el haluro de hidrazonilo K-III puede ser convertido en un compuesto sustituido con ciano J-V por medio de métodos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo usando un nitrilo sustituido con halógeno, con ciclización.

En el paso j06 el compuesto J-V puede ser hidrogenado por medio de métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo usando un catalizador adecuado como paladio - carbón activado usando reactivos de hidrogenación adecuados, y el compuesto (II) puede de esta manera ser obtenido, donde $R^{3a}$ es H. Opcionalmente, antes de efectuar j07, un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido o mono- o polisustituido, puede ser introducido en la amina (II) como $R^{3a} \neq H$ por métodos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo monoalquilación de una amina primaria.

En el paso j07 el compuesto (II) puede ser convertido en el compuesto (IV) por medio de métodos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo usando cloroformiato de fenilo, si es apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento y/o una base. Además de los métodos descritos en el presente documento para preparar ureas no simétricas usando cloroformiato de fenilo, existen

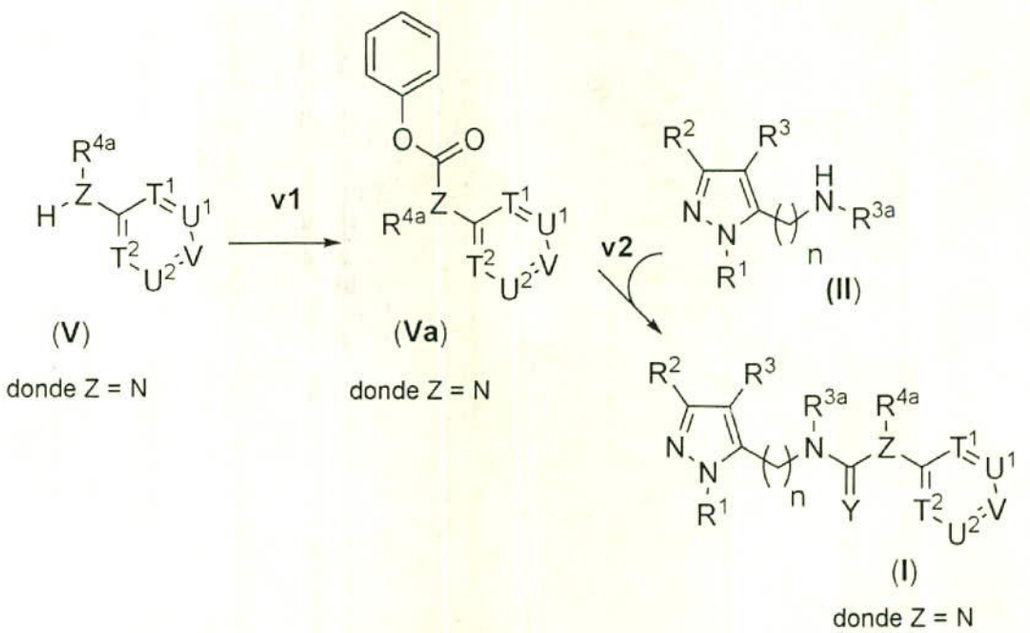
procesos adicionales con los cuales el experto en la técnica está familiarizado, basados en el uso de derivados de ácido carbónico activados o isocianatos, si es apropiado.

En el paso j08 la amina (V) puede ser convertida al compuesto de urea (I) (donde Z = N). Esto puede ser logrado por reacción con (IV) por medio de métodos conocidos por los cuales el experto en la técnica está familiarizado, si es apropiado en presencia de una base.

En el paso j09 la amina (II) puede ser convertida en la amida (I) (donde Z = C-$R^{4b}$). Esto puede ser logrado por ejemplo con la reacción con un haluro de ácido, preferiblemente un cloruro de fórmula (III) con D = Hal por medio de métodos con los cuales el experto en la técnica está familiarizado, si es apropiado en presencia de una base o por reacción de un ácido de fórmula (III) con D = OH, si es apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo HATU o CDI, si es apropiado con la adición de una base. Además, la amina (II) puede ser convertida en la amida (I) (donde Z = C-$R^{4b}$) por reacción de un compuesto (IIIa) por medio de métodos con los cuales el experto en la técnica está familiarizado, si es apropiado en presencia de una base.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I), donde Z = N, pueden ser preparados además por una secuencia de reacción de acuerdo con el esquema de reacción general 2.

*Esquema de Reacción General 2 (Esquema de Reacción 2)*




En el paso v1 el compuesto (V) puede ser convertido en el compuesto (Va) por medio de métodos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo usando cloroformiato de fenilo, si es apropiado en presencia de un reactivo de acoplamiento y/o una base. Además de los métodos descritos en el presente documento para preparar ureas no simétricas usando cloroformiato de fenilo, existen procesos adicionales con los cuales el experto en la técnica está familiarizado, basados en el uso de derivados de ácido carbónico o isocianatos activados, si es apropiado.

En el paso v2 la amina (II) puede ser convertida al compuesto de urea (I) (donde Z = N). Esto puede ser logrado por reacción con (Va) por medio de métodos por los cuales el experto en la técnica está familiarizado, si es apropiado en presencia de una base.

Los métodos con los cuales el experto en la técnica está familiarizado para llevar a cabo los pasos de reacción j01 a j09 y también k01 a k05 así como v1 y v2 pueden ser inferidos de trabajos estándar sobre química orgánica como, por ejemplo J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley & Sons, 6ª edición, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Parts A y B, Springer, 5a edición, 2007; equipo de autores, Compendium of Organic Syntetic Metods, Wiley & Sons. Además, métodos adicionales y también referencias de la literatura pueden ser expedidas por bases de datos comunes como, por ejemplo la base de datos Reaxis® de Elsevier, Amsterdam, NL o la base de datos SciFinder® de la American Chemical Society, Washington, EU.

La invención será descrita aquí posteriormente con la ayuda de un número de ejemplos. Se pretende que esta descripción sea meramente ejemplar y no limite la idea general de la invención.

**Ejemplos**

La indicación "equivalentes" ("eq." o "eq") significa equivalentes molares, "TA" o "ta" significa temperatura ambiente (23 ± 7°C), "M" indica concentraciones en mol/l, "ac." significa acuoso(a), "sat." Significa saturado(a), "sol." significa solución, "conc." significa concentrado(a).

Abreviaturas adicionales:

| | |
|---|---|
| d | días |
| $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ | complejo de borano - sulfuro de metilo |
| BINAP | 2,2´-bis(difenilfosfino)-1,1´-binaftilo |

| | |
|---|---|
| salmuera | solución acuosa saturada de cloruro de sodio |
| n-BuLi | n-butilitio |
| CC | cromatografía en columna sobre gel de sílice |
| DBU | 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno |
| DCM | diclorometano |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DMF | N,N-dimetilformamida |
| DPPF | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno |
| EDC | N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida |
| EDCI | clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida |
| éter | éter dietílico |
| EtOAc o EE | acetato de etilo |
| EtOH | etanol |
| h | hora(s) |
| CG | cromatografía de gases |
| $H_2O$ | agua |
| m/z | relación de masa a carga |
| MeOH | metanol |
| MeCN | acetonitrilo |
| min | minutos |
| EM | espectrometría de masas |
| $NEt_3$ | trietilamina |
| $NiBr_2$ | bi complejo de bromuro de níquel (II) y 2,2'-bipiridina |
| NMP | N-metil-2-pirrolidon |
| Pd/C | paladio sobre carbón |
| $Pd_2(dba)_3$ | tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) |
| $Pd(dppf)Cl_2$ | [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]-dicloropaladio(II) |

| | |
|---|---|
| $Pd(PF_3)_4$ | tetracis(trifenilfosfin)paladio (0) |
| TBAF | fluoruro de tetra-n-butilamonio |
| TBDMSCl | cloruro de ter-butildimetilsililo |
| CCF | cromatografía en fase fina |
| TF | tetrahidrofurano |
| v/v | volumen a volumen |
| p/p | peso en peso |

Los rendimientos de los compuestos preparados no fueron optimizados.

Todas las temperaturas no están corregidas.

Todos los materiales iniciales que no sean descritos explícitamente estaban comercialmente disponibles (los detalles de los distribuidores como por ejemplo Acros, Avocado, Aldrich, Apollo, Bachem, Fluka, FluoroChem, Lancaster, Manchester Organics, MatrixScientific, Maybridge, Merck, Rovatin, Sigma, TCI, Oakwood, etc. pueden ser encontrados en la base de datos de Productos Químicos disponibles de Symyx® de MDL, San Ramon, EU o la Base de Datos SciFinder® de ACS, Washington DC, EU, respectivamente, por ejemplo) o la síntesis de los mismos ya ha sido descrita precisamente en la literatura especializada (las guías experimentales pueden ser encontradas en la Base de Datos Reaxis® de Elsevier, Amsterdam, NL o la Base de Datos SciFinder® de ACS, Washington DC, EU, respectivamente, por ejemplo) o pueden ser preparados usando métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

La fase estacionaria usada para la cromatografía en columna fue el gel de sílice 60 (0.04 - 0.063 mm) de E. Merck, Darmstadt.

Las relaciones de mezclado de los solventes o eluyentes para cromatografía son especificadas en v/v.

Todos los productos intermediarios y compuestos ejemplares fueron caracterizados analíticamente por medio de espectroscopia $^1$H-RMN. Además, se llevaron a cabo pruebas de espectrometría de masas (EM, m/z para $[M+H]^+$) para todos los compuestos experimentales y los productos intermediarios seleccionados.

**Síntesis de productos intermediarios:**

1. Síntesis de 3-ter-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il-metanamina (pasos j01-j06)

Paso j01: Cloruro de pivaloilo (J-0) (1 eq., 60 g) fue agregado gota a gota a una solución de metanol (120 mL) durante 30 min a 0°C y la mezcla fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la adición de agua (120 mL), la fase orgánica separada fue lavada con agua (120 mL), secada sobre sulfato de sodio y codestilada con diclorometano (150 mL). El producto líquido J-I pudieron ser obtenidos con una pureza del 99% (57 g).

Paso j02: NaH (50% en aceite de parafina) (1.2 equivalentes, 4.6 g) fue disuelto en 1,4-dioxano (120 mL) y la mezcla fue agitada durante unos cuantos minutos. acetonitrilo (1.2 equivalentes, 4.2 g) fue agregado gota a

gota durante 15 min y la mezcla fue agitada durante 30 min adicionales. El pivalato de metilo (J-I) (1 equivalente, 10 g) fue agregado gota a gota dentro de 15 min y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 3 h. Después de concluida la reacción, la mezcla de reacción fue colocada en agua-hielo (200 g), acidificada a pH 4.5 y extraída con diclorometano (12 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, destiladas y después de la recristalización de n-hexano (100 mL) pudieron ser obtenidos 5 g del producto (J-II) (51% rendimiento) como una sustancia sólida marrón.

Paso j03: 4,4-dimetil-3-oxopentanenitrilo (J-II) (1 equivalente, 5 g) fue disuelto a temperatura ambeinte en etanol (100 mL), mezclado con hidrato de hidracina (2 equivalentes, 4.42 g) y sometido a reflujo durante 3 h. El residuo obtenido después de la eliminación del etanol por destilación fue puesto en agua (100 mL) y extraído con acetato de etilo (300 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, el solvente fue removido bajo vacío y el producto (J-III) (5 g, 89% rendimiento) fue obtenido como un sólido rojo claro después de la recristalización de n-hexano (200 mL).

Paso j04: 3-ter-butil-1H-pirazol-5-amina (J-III) (1 equivalente, 40 g) fue disuelta en HCl diluido (120 mL de HCl en 120 mL de agua) y mezclada gota a gota con $NaNO_2$ (1.03 equivalentes, 25 g en 100 mL) a 0 - 5°C durante un periodo de 30 min. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción fue neutralizada con $Na_2CO_3$. Una sal de diazonio

obtenida por la reacción de KCN (2.4 equivalentes, 48 g), agua (120 mL) y CuCN (1.12 equivalentes, 31 g) fue añadida gota a gota a la mezcla de reacción durante de 30 min y la mezcla fue agitada durante 30 min adicionales a 75 °C. Después de concluida la reacción, la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (3 x 500 mL), las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y el solvente fue removido bajo vacío. La purificación (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 20% de acetato de etilo/n-hexano) del residuo por cromatografía en columna produjo un sólido blanco (J-IV) (6.5 g, 15 %).

Paso j05 (*método 1*): 3-ter.-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (J-IV) (10 mmol) fue añadido a una suspensión de NaH (60 %) (12.5 mmol) en dimetilformamida (20 mL) a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de agitar durante 15 minutos, fue agregado gota a gota yoduro de metilo (37.5 mmol) a esta mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min a 100°C, la mezcla de reacción fue mezclada con agua (150 mL) y extraída con diclorometano (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (100 mL) y solución sat. de NaCl (100 mL) y secados sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del solvente bajo vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: varias mezclas de acetato de etilo y ciclohexano como el solvente móvil) y fue obtenido el producto J-V.

Paso j06:

*Método 1:*

J-V fue disuelto junto con paladio sobre carbono (10 %, 500 mg) y HCl concentrado (3 mL) en metanol (30 mL) y expuesto a atmósfera de hidrógeno durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada sobre celita y el filtrado fue concentrado bajo vacío. El residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo) y de esta manera fue obtenido el producto (II).

*Método 2:*

J-V fue disuelto en tetrahidrofurano (10 mL) y $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ (2.0 M en tetrahidrofurano, 3 mL, 3 equivalentes)fue añadido . La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 8 h, fue añadido a esta HCl ac. 2N (2 N) y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción fue mezclada con solución ac. de NaOH (2N) y lavada con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución ac. sat. de NaCl y secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente es eliminado bajo vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: varias mezclas de diclorometano y metanol como el solvente móvil) y de esta manera es obtenido el producto (II) (3-ter-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina).

2. Los siguientes productos intermediarios adicionales fueron sintetizados en una forma similar, usando el proceso descrito aquí anteriormente bajo 1:

| |
|---|
| (3-ter-butil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-metanamine |

3. De manera alternativa, el paso j05 también puede ser llevado a cabo como se describe a continuación (*método 2*):

Paso j05 (*método 2*):

Una mezcla de 3-ter-butil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (J-IV) (10 mmol), un ácido borónico $B(OH)_2R^1$ o un éster de ácido borónico correspondiente (20 mmol) y acetato de cobre (II) (15 mmol) es colocada en diclorometano (200 mL), mezclada con piridina (20 mmol) mientras se agita a temperatura ambiente y la mezcla es agitada durante 16 h. Después de la eliminación del solvente bajo vacío, el residuo obtenido es purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: varias mezclas de acetato de etilo y ciclohexano como el solvente móvil) y de esta manera es obtenido el producto J-V.

4. Síntesis de 1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il-metanamina (pasos k01-k05 y j06)

Paso k01: Fue disuelto LAlH (hidruro de litio y aluminio) (0.25 equivalentes, 0.7g) en éter dietílico seco (30 mL) bajo una atmósfera de gas inerte y agitado durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión obtenida fue tomada en éter dietílico (20 mL). Fue tomado etil-2,2,2-trifluoroacetato (K-0) (1 equivalente, 10 g) en éter dietílico seco (20 mL) y añadido gota a gota a la suspensión

a -78°C durante un periodo de 1 h. La mezcla fue entonces agitada durante 2 h adicionales a -78 °C. Entonces fue agregado gota a gota etanol (95 %) (2.5 mL), la mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente y colocada sobre agua de hielo (30 mL) con $H_2SO_4$ concentrado (7.5 mL). La fase orgánica fue separada y concentrada bajo vacío y el producto de reacción K-I fue introducido inmediatamente en el siguiente paso de reacción k02.

Paso k05: 3-cloroanilina (K-IV) (1 equivalente, 50 g) a -5 a 0°C fue disuelta en HCl concentrado (300 mL) y agitada durante 10 min. Una mezcla de $NaNO_2$ (1.2 equivalentes, 32.4 g), agua (30 mL), $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2.2 equivalentes, 70.6 g) y HCl concentrado (100 mL) fue agregada gota a gota durante un periodo de 3 h mientras se mantenía la temperatura. Después de agitar durante 2 h adicionales a -5 a 0°C, la mezcla de reacción fue ajustada a pH 9 usando solución de NaOH y extraída con acetato de etilo (250 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y el disolvente fue eliminado bajo vacío. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 8% de acetato de etilo/n-hexano) produjo 40 g (72 %) de (3-clorofenil)hidracina (K-IV) como un aceite marrón.

Paso k02: El aldehído (K-I) (2 equivalentes, 300 mL) obtenido de k01 y (3-clorofenil)hidracina (K-IV) (1 equivalente, 20 g) fueron colocados en etanol (200 mL) y sometidos a reflujo durante 5 h. El solvente fue removido bajo vacío, el residuo fue purificado por cromatografía en

columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: n-hexano) y el producto (25 g, 72 %) K-II fue obtenido como un aceite marrón.

Paso k03: La hidracina K-II (1 equivalente, 25 g) fue disuelta en dimetilformamida (125 mL). N-clorosuccinimida (1.3 equivalentes, 19.5 g) fue añadida en porciones a temperatura ambiente dentro de 15 min y la mezcla fue agitada durante 3 h. La dimetilformamida fue removida por destilación y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. El acetato de etilo fue removido bajo vacío, el residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: n-hexano) y el producto K-III (26.5 g, 92 %) fue obtenido como a aceite color rosa.

Paso k04: A temperatura ambiente el cloruro de hidrazonoilo K-III (1 equivalente, 10 g) fue disuelto en tolueno (150 mL) y mezclado con 2-cloroacrilonitrilo (2 equivalentes, 6.1 mL) y trietilamina (2 equivalentes, 10.7 mL). Esta mezcla de reacción fue agitada durante 20 h a 80 °C. La mezcla fue entonces diluida con agua (200 mL) y las fases orgánicas fueron separadas. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y el solvente fue eliminado bajo vacío. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 5% de acetato de etilo/n-hexano) y el producto (5.5 g, 52 %) fue obtenido como un sólido blanco J-V.

Paso j06 (*método 3*):

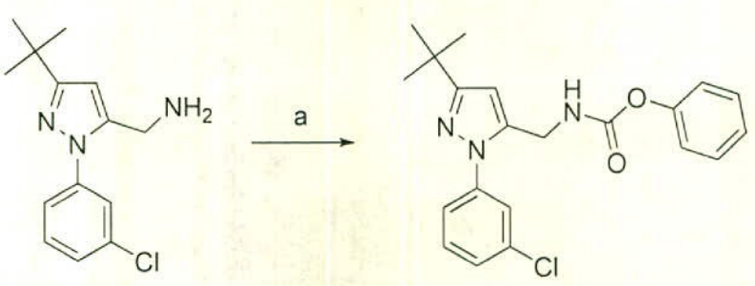
El carbonitrilo J-V (1 equivalente, 1 g) fue disuelto en solución metanólica de amoniaco(150 mL, 1: 1) e hidrogenado en el H-Cube (10 bar, 80 °C, 1 mL/min, 0.25 mol/L). Después de la elimiación del solvente bajo vacío, pudo ser obtenida (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (II) como un sólido blanco (0.92 g, 91 %).

5. Los siguientes productos intermediarios adicionales fueron sintetizados en una forma similar usando el proceso descrito aquí anteriormente bajo 4:

| |
|---|
| (1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metanamina |
| (1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina |
| (1-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metanamina |

o seleccionados de general formula (Va) o (IV) y fenil ésteres de general formula (IIIa)

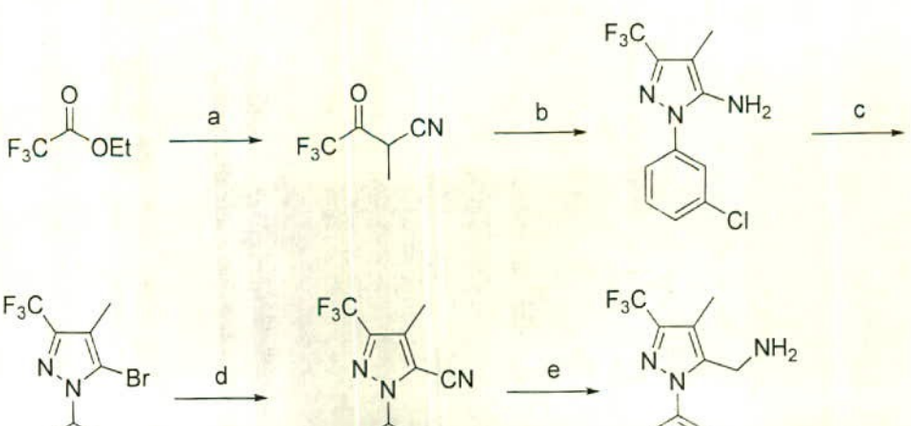
*6.1 Síntesis de fenil (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de metilo (empleado por ejemplo para la síntesis de los compuestos ejemplares no. 2, 4, 6 y 10)*



Paso a: A una solución de (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (5 g, 18 mmol) en dimetilformamida (25 mL), fue añadido carbonato de potasio (9.16 g, 66 mmol, 3.5 eq) y el contenido enfriado a 0 °C. Entonces fue añadido gota a gota cloroformiato de fenilo (3.28 g (2.65 mL), 20 mmol, 1.1 equivalente) durante 15 minutos y la mezcla de reacción total fue agitada durante otros 15 minutos a 0 °C. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (20% de acetato de etilo-n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el contenido de la reacción fue filtrado, el filtrado fue diluido con agua fría (100 mL) y el producto extraído con acetato de etilo (3 × 25 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con solución de salmuera (100 mL), secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 10% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el producto requerido como un sólido blanco (3.2 g, 45 %).

7. Preparación de derivados de pirazol seleccionados de acuerdo con la fórmula general (II)

*7.1 Síntesis de (1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (empleada para la síntesis del compuesto ejemplar no. 73)*



Paso a: n-BuLi (1.6 molar) (24.7 g (258.3 mL, 0.38 mol, 2.2 equivalentes) fue añadido gota a gota a una disolución de diispropilamina (40.8 g (57 mL), 0.404 mol, 2.3 equivalentes) en tetrahidrofurano (400 mL)durante 2 h a -20°C y el contenido fue agitado durante 30 - 45 min a 0°C. El contenido fue enfriado a -75 °C, fue añadida gota a gota una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (25 g, 0.17 mol) en tetrahidrofurano (200 mL) durante 2 h. La mezcla de reacción fue agitada inicialmente durante 1 h a -75 °C y posteriormente durante otros 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (50% de acetato de etilo en n-hexano). Tras la finalización de la reacción, la reacción fue elaborada con agua-hielo (700 mL) y los solventes fueron destilados completamente. El residuo fue lavado con diclorometano (3 × 300 mL), el contenido fue acidificado con solución de HCl al 30% y el producto extraído con éter (3 × 400 mL). La fase orgánica combinada fue secada sobre sulfato de sodio, concentrada bajo presión reducida y el producto crudo obtenido fue destilado bajo vacío para dar el producto a 35°C/0.1 mm como un líquido incoloro (17 g, 64 %).

Paso b: Un producto del paso a (10 g, 0.066 mol) fue disuelto en HCl etanólico (300 mL) y le fue añadido 3-clorofenilo hidracina (9.43 g, 0.066 mol, 1 equivalente). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 2 h. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (20% de acetato de etilo en n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el contenido de la reacción fue concentrado y el residuo tomado en agua (200 mL). El contenido fue basificado

a pH~12 con solución de NaOH 1N y el contenido fue filtrado. Solid obtenido fue tomado en acetato de etilo (200 mL), el contenido fue sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida para dar el producto requerido como un sólido color rojo (12 g, 65 %).

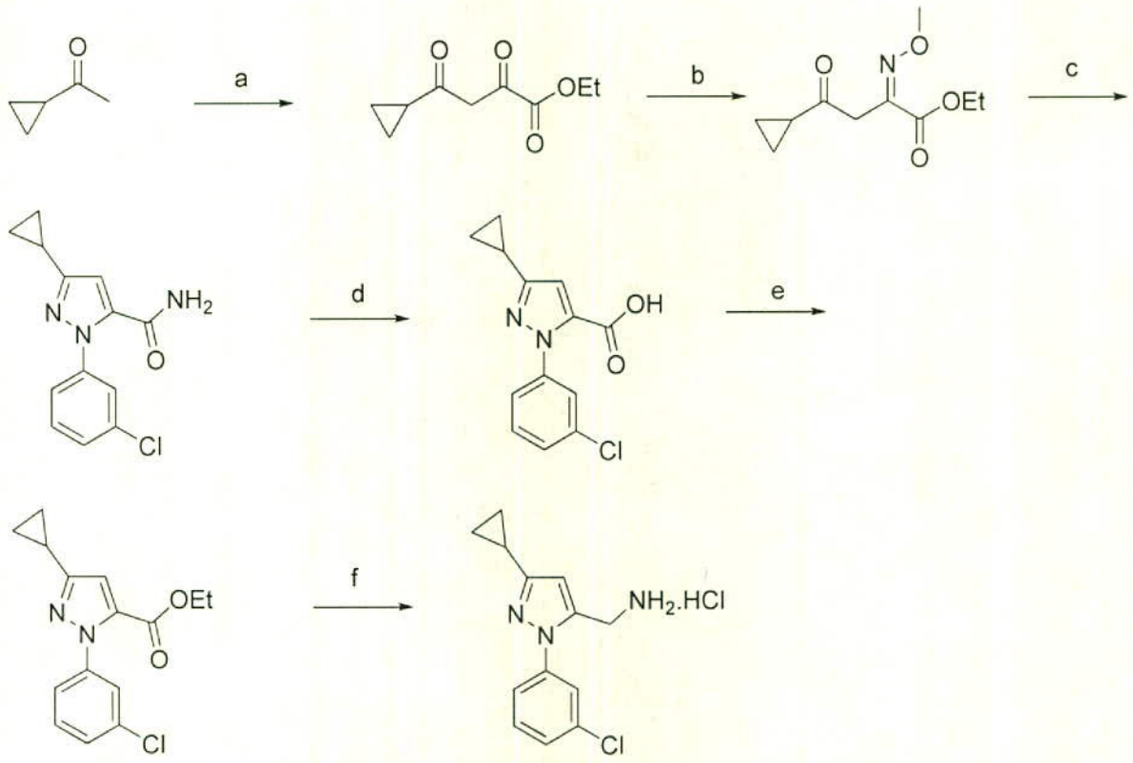
Paso c: Bromuro cúprico (11.33 g, 0.0511 mol, 1.2 equivalentes) fue disuelto en acetonitrilo (176 mL) y calentado a 150°C. Entonces fue añadido nitrito de n-butilo (6.59 g (7.47 mL), 0.063 mol, 1.5 eq) seguido por una solución de producto del paso b (11.75 g, 0.042 mol) en acetonitrilo (176 mL) agregado gota a gota durante 30 min a 150 °C y se agitó durante 15 min. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (5% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el acetonitrilo fue destilado, el residuo fue tomado en agua enfriada con hielo (300 mL) y el producto extraído con acetato de etilo (5 × 100 mL). El extracto combinado fue secado sobre sulfato de sodio, concentrado bajo presión reducida y el producto crudo obtenido fue sometido a cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: n-hexano puro). No fue aislado producto puro y a fue obtenida una mezcla como un líquido color rojo (16 g, crudo) y el mismo producto fue usado para el siguiente paso.

Paso d: A una solución de producto del paso c (13 g, 0.038 mol) en NMP (130 mL), se agregaron cianuro de cobre (6.8 g, 0.076 mol, 2 equivalentes), yoduro de sodio (100 mg, catalítico). La mezcla de reacción fue colocada en un baño de aceite precalentado a 180°C y se dejó agitar durante 8 h. El

progreso de la reacción fue verificado por CCF (5% de acetato de etilo en n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el contenido de la reacción fue diluido con agua (200 mL) y el producto extraído con acetato de etilo (5 × 100 mL). El extracto combinado fue lavado con agua fría (5 × 50 mL), secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 2% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el producto requerido as sólido color Amarillo pálido (8 g).

Paso e: A una solución del producto del pso d (5 g, 0.017 mol) en tetrahidrofurano seco (30 mL), fue añadido gota a gota boran-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (70 mL) durante 30 min a 0 - 5°C. La mezcla de reacción fue calentada lentamente a 50 °C y se dejó agitar durante 12 h. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (75% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el contenido fue acidificado 0 - 5°C con HCl conc. a 0°C y el contenido fue agitado durante 2 h a temperatura ambiente. Entonces se basificó el contenido a pH~12 con solución de NaOH al 10% y el producto fue extraído con acetato de etilo (5 × 50 mL). El extracto combinado fue secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida. El sólido obtenido fue lavado con 10% de éter/n-hexano y secado para dar el producto requerido como un sólido color blanco (3 g, 59 %).

*7.2 Síntesis de clorhidrato (1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metanamina (empleado por ejemplo para la síntesis de los compuestos ejemplares nos. 24 y 72)*




Paso **a**: A una solución de etóxido de sodio (recién preparada disolviendo sodio (1 g, 8.2 mmol, 1.2 equivalentes) en etanol (30 mL)), oxalato de dietilo (0.92 mL, 6.85 mmol, 1 equivalente) se añadió gota a gota, a temperatura ambiente seguido por la adición de ciclopropil metilo cetona (0.74 mL, 7.5 mmol, 1.1 equivalentes) a 0 °C. La mezcla de reacción fue calentada lentamente a temperatura ambiente y agitada durante 3 h. Se añadió agua enfriada con hielo (10 mL) y el etanol fue evaporado bajo presión reducida. La fase acuosa residual fue diluida con HCL ac. 2N (15mL) y extraída con éter dietílico (2 × 25 mL). La fase orgánica fue lavada con

solución de salmuera y secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada para dar un líquido marrón pálido (400 mg, 31%).

Paso **b**: A una solución del producto del paso a (200 mg, 0.543 mmol, 1 equivalente) en etanol (8 mL), se añadió a temperatura ambiente clorhidrato de metoxilamina (solución al 30% en agua, 0.4 mL, 0.651 mmol, 1.2 equivalentes) y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h. El etanol fue evaporado bajo presión reducida y durante la noche residual fue extraída con acetato de etilo (15 mL). La fase orgánica fue lavada con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar un líquido amarillo pálido (180 mg, 78%).

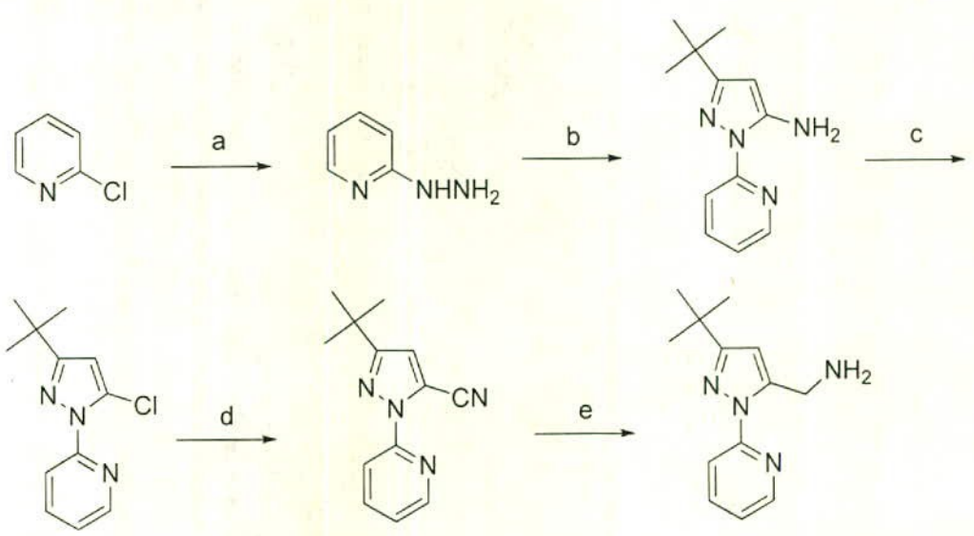
Paso **c**: Una mezcla del producto del paso b (1.1 g, 5.164 mmol, 1 equivalente) y clorhidrato de 3-clorofenilo hidracina (1.84 g, 10.27 mmol, 2 equivalentes) fue disuelta en ácido acético (20 mL), 2-metoxi etanol (10 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a 105 °C durante 3 h. El disolvente fue evaporado y el residuo fue extraído con acetato de etilo (60 mL). La fase orgánica fue lavada con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200; eluyente: acetato de etilo-éter de petróleo (4: 96)) dio un semisólido marrón pálido (1.15g, 77%).

Paso **d**: A una solución del producto del paso c (2.5 g, 8.62 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (15 mL) - metanol (9 mL) - agua (3 mL), se añadió hidróxido de litio (1.08 g, 25.71 mmol, 3 equivalentes) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente. El solvente fue evaporado y el pH del residuo fue ajustado a ~3 usando HCl acuso 2 N (1.2 mL). La fase acuosa ácida fue extraída con acetato de etilo (2 × 60 mL); la fase orgánica combinada fue lavada con agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar un sólido blanco mate (1.4 g, 62%).

Paso **e**: A una solución del producto del paso **d** (1.4 g, 5.34 mmol, 1 equivalente) en 1,4-dioxano (30 mL), fueron agregados piridina (0.25 mL, 3.2 mmol, 0.6 equivalentes) y bicarbonato de di-ter-butilo (1.4 mL, 6.37 mmol, 1.2 equivalentes) a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió bicarbonato amónico (0.84 g, 10.63 mmol, 2 equivalentes) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 mL) y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 30 mL). La fase orgánica fue lavada con HCL 2N (20 mL), agua (10 mL), solución de salmuera (10 mL), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200; eluyente: acetato de etilo-éter de petróleo (16: 84)) dio un sólido blanco (1 g, 72%).

Paso **f:** A una solución del producto del paso f (2 g, 7.66 mmol, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (25 mL), se añadió $BH_3$.DMS (1.44 mL, 15.32 mmol, 2 equivalentes) a 0 °C y la mezcla de reacción fue calentada a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se añadió metanol (15 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en éter (15 mL), enfriada a 0 °C y se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (3 mL) (pH de la mezcla de reacción ~4). El sólido precipitado fue filtrado y lavado con éter dietílico (5 mL, tres veces) para dar el compuesto de sal de clorhidrato como un sólido blanco (600 mg, 28%).

*7.3 Síntesis de (3-ter-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metanamina (empleado por ejemplo para la síntesis del compuesto ejemplar no. 85)*




Paso **a:** A una solución de 2-cloropiridina (20 g, 0.17 mol) en etanol (100 mL), se añadió hidrato de hidracina

(132 mL) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 15 h. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (40% de acetato de etilo/n-hexano). Puesto que no se completó la reacción, se continuó el reflujo durante otras 15 h y se verificó por CCF. Tras la conclusión de la reacción, el clorhidrato de hidracina etanólico fue destilado completamente a 100 °C, el residuo fue disuelto en diclorometano (500 mL) y el contenido fue lavado con solución saturada de carbonato de sodio (100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido de punto de fusión bajo (11 g, crudo). El producto crudo obtenido fue usado directamente para el siguiente paso.

Paso **b**: A una disolución agitada del producto del paso a (11 g, crudo) en etanol (110 mL), se añadió en porciones 4,4-dimetil-3-oxopentanenitrilo (11.3 g, 0.09 mol, 0.9 equivalentes) seguido por una cantidad catalítica de HCl. La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C y sometida a reflujo durante 6 h. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (20% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el etanol fue destilado, el residuo fue tomado en agua (200 mL) y el producto extraído con acetato de etilo (2 × 100 mL). El extracto combinado secado sobre sulfato de sodio, concentrado bajo presión reducida y el producto crudo obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 10% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el producto requerido como un sólido blanco mate (18 g).

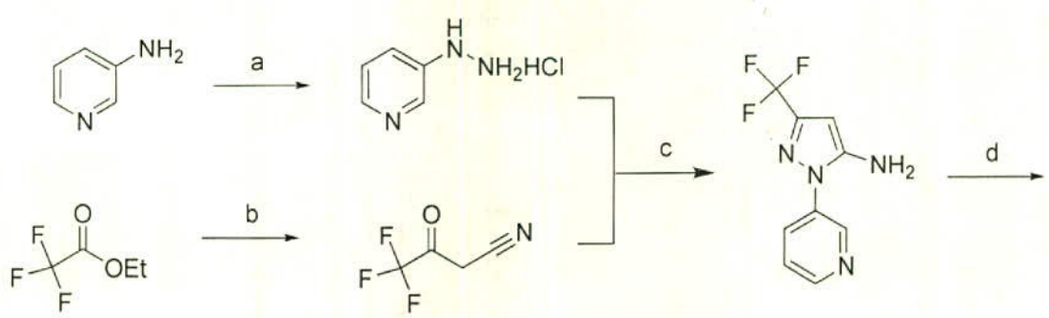
Paso **c**: A una disolución del producto del paso b (4 g, 0.01 mol) en acetonitrilo (80 mL), se añadió cloruro cúprico (12.3 g, 0.09 mol, 5 equivalentes). A una solución de nitrito de ter-butilo (2.8 (3.3 mL), 0.023 mol, 1.5 equivalentes) en acetonitrilo (40 mL (total 120 mL)) se añadió gota a gota bdurante 10 min y la masa de reacción total fue agitada durante 5 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (10% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el acetonitrilo fue destilado, el residuo fue tomado en agua (100 mL) y el producto extraído con acetato de etilo (2 × 200 mL). El extracto combinado secado sobre sulfato de sodio, concentrado bajo presión reducida y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 4% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el producto requerido como un líquido de color amarillo pálido (2.1 g, 48%).

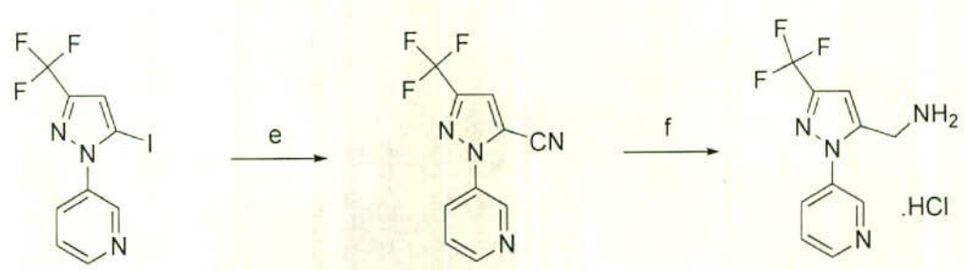
Paso **d**: A una solución agitada del producto del paso c (2.1 g, 0.008 mol) en NMP (21 mL), se añadió cianuro de cobre (1.56 g, 0.017 mol, 2 equivalentes) en porciones seguido por a una cantidad catalítica de yoduro de sodio. La mezcla de reacción fue calentada a 180 °C y mantenida a esa temperatura durante 4 h. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (10% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el contenido de la reacción fue diluido con acetato de etilo, el contenido fue filtrado a través de un lecho de celita y el filtrado fue lavado con agua fría (50 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato

de sodio, concentrada bajo presión reducida y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 6 - 8% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el producto requerido como un sólido blanco mate (0.8 g, 40%).

Paso **e**: A una solución del producto del paso d (1.5 g, 0.006 mol) en metanol (20 mL), se añadió una cantidad catalítica de níquel de Raney. La mezcla de reacción fue hidrogenada durante 1 h a 60 psi. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (15% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la desaparición del material inicial, el contenido fue filtrado sobre un lecho de celita y lavado con metanol. El filtrado fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 6% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el producto del título como un aceite color crema (1.4 g, 97%).

*7.4 Síntesis de clorhidrato de (1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (empleado por ejemplo para la síntesis del compuesto ejemplar no. 97)*



Paso **a**: A una solución fría de piridin-3-*amina* (40 g, 425.5 mmol) en HCl conc. (500 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de $NaNO_2$ (35.23 g, 510.6 mmol) en agua (40 mL) manteniendo la temperatura a 0 °C durante 15 minutos. Después de la adición la solución fue agitada durante 20 minutos. Esta solución fue añadida gota a gota a una solución de $SnCl_2$ (177.5 g, 936.3 mmol) en HCl conc. (100 mL) manteniendo la temperatura a 0°C durante 20 minutos y la solución amarilla resultante fue agitada a 0°C durante 30 minutos. El sólido amarillo obtenido fue filtrado, fue lavado con agua (3 × 50 mL) y secado para dar el producto (106.5 g, crudo) como un sólido amarillo.

Paso **b**: A una suspensión fría de NaH (dispersión al 60% en aceite, 29.26 g, 731.7 mmol) en 1,4-dioxano (450 mL), se añadió gota a gota acetonitrilo (38.46 mL, 731.7 mmol) a 0 °C y fue agitada durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a -5°C, se le añadió lentamente 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (83.12 g, 585.36 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C, finalizada con metanol (150 mL), diluida con acetato de etilo (300 mL) y el pH fue ajustado a ~4 usando HCl acuso diluido. La fase orgánica separada y la fase acuosa fueron extraída con acetato de etilo (2 × 250 mL). La fase de acetato de etilo combinada fue lavada con agua (250 mL), solución de salmuera (200 mL), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y

concentrada bajo presión reducida para dar un líquido marrón (57 g). El compuesto crudo fue usado como tal sin mayor purificación.

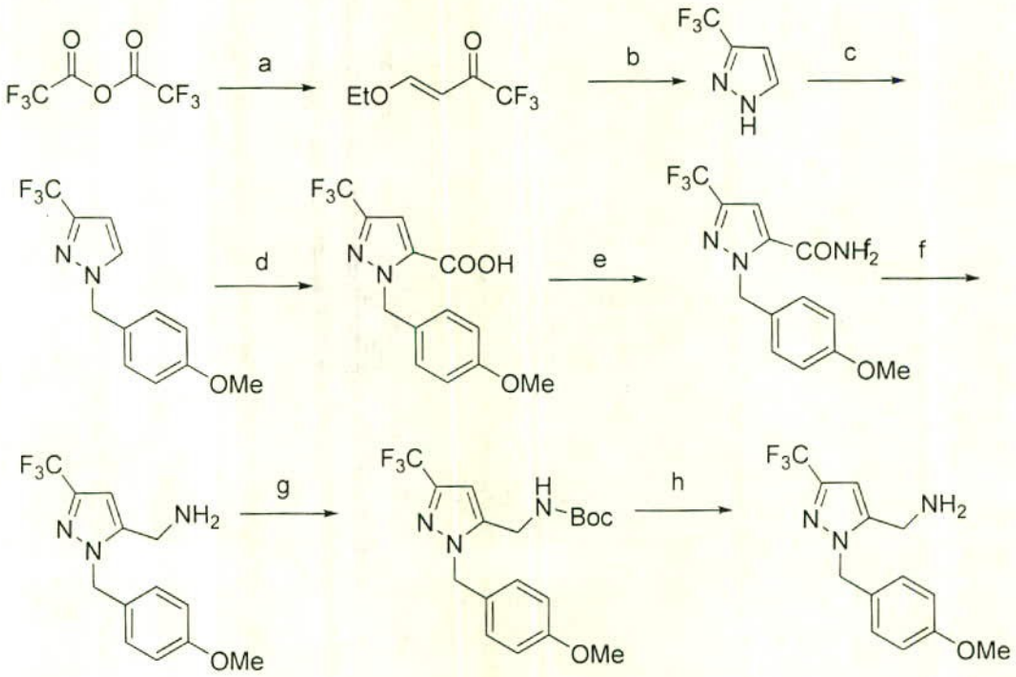
Paso **c**: A una solución del producto del paso b (57 g, crudo; 416.05 mmol) y producto del paso a (60.5 g, 416.05 mmol) en etanol (650 mL) fue agitada a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción fue concentrada; el residuo obtenido fue diluido con acetato de etilo (2 L), fue lavado con agua (2 × 500 mL), solución de salmuera (500 mL), secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado bajo presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; malla 100-200; eluyente: 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) dio un sólido amarillo (31.48 g).

Paso **d**: A una suspensión fría de yoduro de potasio (51.3 g, 309.21 mmol) y nitrito de isoamilo (41.16 mL, 309.21 mmol) en acetonitrilo seco (350 mL), se añadió gota a gota una solución del producto del paso c (23.5 g, 103.07 mmol) en acetonitrilo (100 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción fue concentrada; el residuo obtenido fue diluido con acetato de etilo (1 L), fue lavado con agua (2 × 400 mL), solución de salmuera (200 mL), secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; malla 100-200; eluyente: 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) dio un sólido amarillo pálido (16.52 g, 37%).

Paso **e**: A una solución del producto del paso d (16.5 g, 48.67 mmol) en NMP seca (150 mL), se añadió CuCN (6.53 g, 73.0 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 200 °C durante 2 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, finalizada con etilen diamina (50 mL) y diluida con acetato de etilo (800 mL). La suspensión obtenida fue filtrada a través de una cama de celita, lavada con acetato de etilo (2 × 100 mL). El filtrado combinado fue lavado con agua (2 × 300 mL), solución de salmuera (250 mL), secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado bajo presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice; malla 100-200; eluyente: 20-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar un sólido amarillo (5.12 g, 44%).

Paso **f**: A una solución del producto del paso e (4.5 g, 18.9 mmol) en $NH_3$ metanólico saturado (50 mL), se añadió Níquel de Raney (3 g, húmedo, lavado con metanol (4 × 5 mL)) y la mezcla fue hidrogenada en un hidrogenador de Parr a una presión de 40 Psi a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción fue filtrada a través celita y el filtrado concentrado bajo presión reducida. El residuo obtenido fue agitado en HCl sat. en éter (50 mL) durante 2 h. el éter fue decantado, el sólido obtenido fue lavada con éter (3 × 10 mL), secado al vacío para dar como producto el compuesto como un sólido marrón ligero (1.2 g, 23%).

*7.5 Síntesis de (1-(4-metoxibencil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (empleado por ejemplo para la síntesis del compuesto ejemplar no. 86)*




Paso **a**: DMAP (4.25 g, 0.034 mol, 0.01 equivalentes) fue añadida a diclorometano (3 L) y el contenido fue enfriado a -10 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (765 g (510 mL), 3.2 mol, 1.05 equivalentes) seguido por etilo vinil éter (250 g, 3.04 mol) durante 45 min a -10°C. Entonces la mezcla de reacción total fue agitada inicialmente durante 8 h a 0°C y posteriormente durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (10% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, la reacción fue finalizada con solución saturada de $NaHCO_3$ (600 mL) y la fase orgánica separada. La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2 × 500 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con agua (2 × 1 L), secada sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un líquido color marrón (450 g, crudo).

Paso **b**: El clorhidrato de hidracina (225 g, 2.14 mol, 1.6 equivalentes) fue disuelto en etanol (1.4 L) y agitado bien. Se añadió gota a gota trietilamina (135.4 g (185.4 mL), 1.34 mol, 1 equivalente) durante 45 min a temperatura ambiente. Entonces se añadió gota a gota el producto del paso a (225 g, crudo) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción total fue sometida a reflujo durante la noche. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (20% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el etanol fue destilado completamente, el residuo fue disuelto en agua-hielo (500 mL) y el producto extraído con acetato de etilo (2 × 400 mL). El extracto combinado fue lavado con agua-hielo (300 mL), secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida para dar el producto requerido como un sólido blanco mate (195 g).

Paso **c**: Se añadió NaH (33.08 g (19.85, 60%), 1.5 eq.) a una pequeña cantidad de n-hexano y se agitó bien durante 10 min. El N-hexano fue decantado, se añadió gota a gota dimentilformamida seca (500 mL) bajo atmósfera de $N_2$ y se agitó bien. A una solución del producto del paso b (75 g, 0.55 mol) en dimetilformamida (125 mL) se añadió gota a gota bajo atmósfera de $N_2$. Entonces se añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-metoxilbenzoilo (86.3 g, 0.55 mol, 1 equivalente) en dimetilformamida (125 mL) y la mezcla de reacción total se dejó agitar durante 12 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (10% acetato de etilo en n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el contenido de la reacción fue vertido en agua-hielo (500 mL) y el producto extraído con acetato de etilo (2

× 400 mL). Entonces el contenido secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida para dar el producto requerido como un líquido color marrón (125 g, 88%).

Paso **d**: Diisopropilamina (28.4 (39.4 mL), 1.2 equivalentes) fue disuelta en tetrahidrofurano (500 mL), agitada bien y el contenido fue enfriado a 0°C. Se añadió got a gota n-BuLi (234.4 mL, 1.5 eq.) a 0 °C y el contenido fue enfriado a -78°C. A una solución del producto del paso c (62 g, 0.24 mol) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió gota a gota durante 30 min y se agitó el contenido durante otros 30 min a -78°C. Entonces fue burbujeado $CO_2$ seco a través de la mezcla de reacción durante 1.5 h y el progreso de la reacción fue verificado por CCF (10% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el contenido de la reacción fue vertido en agua-hielo (300 mL) y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 200 mL) en condiciones básicas. La fase acuosa fue acidificada con solución de HCL al 20% y extraída con acetato de etilo (2 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto requerido como un sólido blanco mate (42 g, 58%).

Paso **e**: A una disolución del producto del paso d (50 g, 0.16 mol) en diclorometano (750 mL), se añadió una cantidad catalítica de dimetilformamida y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (99.3 g (61 mL), 0.83 mol, 5 equivalentes) durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción total fue calentada lentamente a temperatura de

reflujo y se dejó a reflujo durante 2 h. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (10% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la desaparición del material inicial, El diclorometano fue destilado completamente. El cloruro de ácido preparado anteriormente fue disuelto en diclorometano (500 mL) y añadido gota a gota a una disolución acuosa de amoniaco (600 - 700 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción total se dejó agitar durante 1 h y el progreso de la reacción fue verificado por CCF (10% de acetato de etilo/n-hexano, Rf~0.7). Tras la conclusión de la reacción, se añadió agua de hielo fría (200 mL) y el producto fue extraído con acetato de etilo (2 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida para dar el producto requerido como un sólido blanco mate (37 g, crudo). El producto crudo obtenido fue usado directamente para el siguiente paso.

Paso **f**: LAH se añadió (4.7 g, 0.12 mol, 1 equivalente) a una pequeña cantidad de n-hexano y se agitó bien durante 10 min. El N-hexano fue decantado y se añadió tetrahidrofurano (250 mL) al LAH bajo condiciones frías. Entonces se añadió gota a gota una solución del producto del paso e (37 g, 0.12 mol) en tetrahidrofurano (120 mL) durante 30 min a 0 °C y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 5 h. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (50% de acetato de etilo/n-hexano). Cuando la reacción evolucionó completamente, se añadió LAH (2.3 g) y se sometió a reflujo durante otras 4 h. Este tiempo de reacción fue modificado completamente. Entonces el contenido de la

reacción fue añadido lentamente a una solución saturada de sulfato de sodio (1 L) y el producto fue extraído con acetato de etilo (2 × 500 mL). El extracto combinado fue secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida para obtener el producto crudo como un sólido blanco mate (32.5 g). El producto crudo obtenido fue usado directamente para el siguiente paso.

Paso **g**: A una disolución del producto del paso f ((80 g, 0.28 mol) en diclorometano (600 mL) enfriada a 0 °C, se añadió gota a gota trietilamina (22.7 g (30.2 mL), 0.026 mol, 0.8 equivalentes) durante 10 min. Entonces el anhídrido de Boc (61.2 g (62.5 mL), 0.28 mol, 1 eq.) disuelto en diclorometano (200 mL) fue añadido gota a gota durante 20 - 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción total fue agitada inicialmente durante 30 min a 0°C y entonces durante otros 30 min a temperatura ambiente. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (20% de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el diclorometano fue destilado completamente, el residuo fue disuelto en agua-hielo (500 mL) y el producto extraído con acetato de etilo (2 × 300 mL). El extracto combinado fue secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue recristalizado de n-hexano (200 mL) para dar el producto requerido como un sólido blanco mate (80 g, 74%).

Paso **h**: El producto del paso g (5 g, 0.012 mol) fue disuelto en diclorometano (30 mL) y enfriado a 0°C. Se burbujeó HCl, a través la mezcla de reacción durante 45 min a 0°C. El progreso de la reacción fue verificado por CCF (30%

de acetato de etilo/n-hexano). Tras la conclusión de la reacción, el diclorometano fue destilado completamente. El residuo fue disuelto en agua-hielo (200 mL) y el producto extraído con 20% de acetato de etilo/n-hexano (2 × 100 mL). La fase acuosa fue basificada a pH~10 con solución de NaOH 2N y extraída con acetato de etilo (5 × 100 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con agua (2 × 200 mL), secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto requerido como un líquido color amarillo (2.4 g, 64%).

**Síntesis de los compuestos ejemplares:**

*Preparación de amidas (Z = C-$R^{4b}$)*

Indicaciones generales para hacer reaccionar aminas de fórmula general (II) con ácidos carboxílicos de fórmula general (III) o derivados de ácido carboxílico de fórmula general (III) para formar compuestos de fórmula general (I), donde Z = C-$R^{4b}$ (amidas), como en el esquema de reacción 1 (paso j09).

*Método A*:

El ácido de fórmula general (III) (1 equivalente), la amina de fórmula general (II) (1.2 equivalentes) y EDCI (1.2 equivalentes) son agitados en dimetilformamida (10 mmol de ácido/20 mL) durante 12 h a temperatura ambiente y posteriormente es añadida agua a estos. La mezcla de reacción es extraída repetidamente con acetato de etilo, la fase acuosa es saturada con NaCl y posteriormente reextraida con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas son lavadas

con HCl 1N y salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio y el solvente es eliminado bajo vacío. El residuo es purificado por medio de cromatografía flash (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/n-hexano en diferentes relaciones como 1: 2) y el producto es obtenido de esta manera (I).

*Método B*:

El ácido de fórmula general (III) (1 equivalente) y la amina de fórmula general (II) (1.1 equivalente) son disueltos en diclorometano (1 mmol de ácido en 6 mL) y mezclados con EDCI (1.5 equivalentes), hidrato de h1-hidroxibenzotriazol (1.4 equivalentes) y trietilamina (3 equivalentes) a 0 °C. La mezcla de reacción es agitada durante 20 h a temperatura ambiente y el producto crudo es purificado por medio de cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: n-hexano/acetato de etilo en diferentes relaciones como 2: 1) y es obtenido de esta manera (I).

*Método C*:

El ácido de fórmula general (III) con D = OH (1 equivalente) es mezclado primero con un agente clorante, preferiblemente con cloruro de tionilo y la mezcla obtenida de esta manera es sometida a ebullición bajo reflujo y el ácido (III) es de esta manera convertido en el cloruro de ácido correspondiente (III) con D = Hal. La amina de fórmula general (II) (1.1 equivalentes) es disuelta en diclorometano (1 mmol de ácido en 6 mL) y mezclada con trietilamina (3 equivalentes) a 0 °C. La mezcla de reacción es agitada

durante 20 h a temperatura ambiente y el producto crudo es purificado por medio de cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: n-hexano/acetato de etilo en diferentes relaciones como 2: 1) y es obtenido de esta manera (I).

*Método D*:

El fenil éster (IIIa) obtenido (1 equivalente) y la amina correspondiente (II) (1.1 equivalentes) son disueltos en tetrahidrofurano (10 mmol de la mezcla de reacción en 120 mL) y agitados durante 16 h a temperatura ambiente después de la adición de DBU (1.5 equivalentes). Después de la remoción del solvente bajo vacío, el residuo obtenido es purificado por medio de cromatografía flash (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/n-hexano en diferentes relaciones como 1: 1) y es obtenido de esta manera (I).

*Preparación de ureas (Z = N)*

Indicaciones generales para hacer reaccionar aminas de fórmula general (II) o (V) con cloroformiato de fenilo para formar compuestos de formula (IV) o (Va) (paso j07 y paso v1, respectivamente) y la reacción posterior de compuestos de formula (V) con aminas de fórmula general (VI) o de compuestos de formula (VIa) con aminas de fórmula general (II) para formar compuestos de fórmula general (I), donde A = N, como en los esquemas de reacción 1a y 1c (paso j08 y paso v2, respectivamente):

Paso j07/paso v1: La amina de fórmula general (II) o (V) (1 equivalente) es disuelta en diclorometano (10 mmol de amina en 70 mL) y se agrega a esta cloroformiato de fenilo (1.1 equivalentes) a temperatura ambiente y la mezcla es agitada durante 30 min. Después de la eliminación del solvente bajo vacío, el residuo es purificado por medio de cromatografía flash (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: éter dietílico/n-hexano en diferentes relaciones como 1: 2) y es obtenido de esta manera (IV) o (Va).

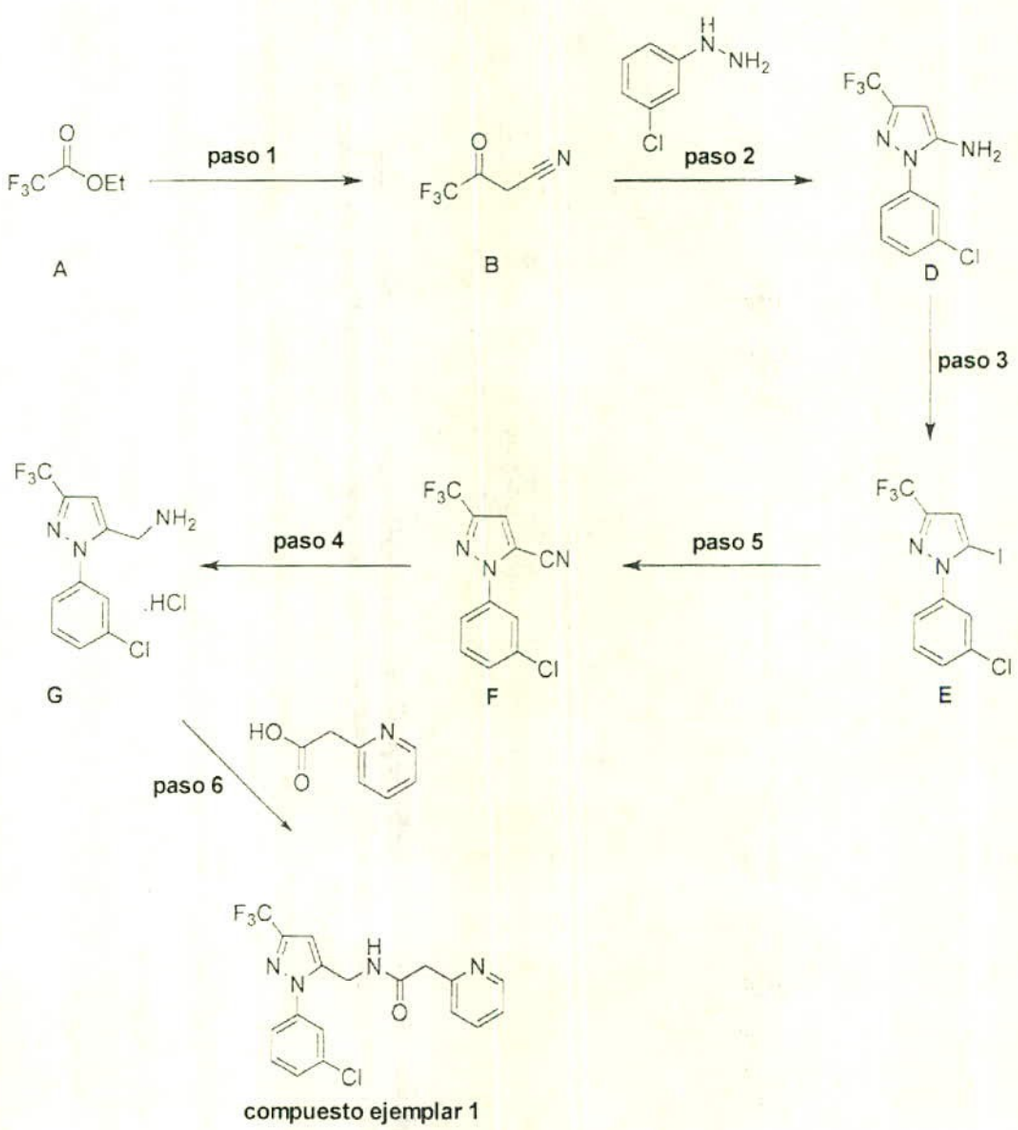
Paso j08/paso v2: El fenil éster de ácido carbámico (IV) o (Va) obtenido (1 equivalente) y la amina correspondiente (V) o (II) (1.1 equivalentes) son disueltos en tetrahidrofurano (10 mmol de la mezcla de reacción en 120 mL) y agitados durante 16 h a temperatura ambiente después de la adición de DBU (1.5 equivalentes). Después de la eliminación del solvente bajo vacío, el residuo obtenido es purificado por medio de cromatografía flash (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/n-hexano en diferentes relaciones como 1: 1) y es obtenido de esta manera (I).

Los compuestos ejemplares 1-19, 21-27, 30, 32, 50-51, 53-71, 79, 87-96, 98-115, 117, 120-121, 123-127 y 129-133 fueron obtenidos por uno de los métodos descritos anteriormente y de acuerdo con los esquemas de reacción 1 y 2. Los compuestos ejemplares 20, 28-29, 31, 33-49, 52, 72-78, 80-86, 97, 116, 118-119, 122, 128 y 134-135 pueden ser obtenidos por uno de los métodos descritos anteriormente. El

experto en la técnica sabe cual método tiene que ser empleado para obtener un compuesto ejemplar particular.

**Síntesis detallada de los compuestos ejemplares seleccionados**

**Síntesis del ejemplo 1:** N-((1-(3-cloro*fenil*)-3-(trifluorometil)-1H-*pira*zol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)-acetamida




io

(60% dispersión en aceite, 19.5 g, 487.5 mmol) en 1,4-dioxano (300 mL), se añadió gota a gota acetonitrilo (20 g, 487.5

mmol) a 0 °C y fue agitada durante 30 min. La mezcla de reacción fue enfriada a -5 °C, se le añadió lentamente trifluoroacetato de etilo (A) (55 g, 387.3 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h, hasta su consumo total, como fue evidenciado por el análisis de CG. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C, elaborada con metanol (120 mL), diluida con acetato de etilo (200 mL) y el pH fue ajustado a ~4 usando HCl acuso diluido. La fase orgánica fue separada y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 250 mL). La fase de acetato de etilo combinada fue lavada con agua (250 mL), solución de salmuera (200 mL), secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanenitrilo el compuesto crudo fue usado como tal sin mayor purificación. Esta reacción fue llevada a cabo en tres lotes (3 × 55 g) para dar 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanenitrilo crudo (B) (75 g) como un líquido marrón.

**Paso 2:** Una disolución de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanenitrilo (B) (75.3 g, crudo; 557 mmol (teórico)) y 3-cloro fenilo hidracina (C) (99.87 g, 557.7 mmol) en etanol (1.1 L) fue agitada a reflujo durante 3 h, hasta su consumo total, de acuerdo a lo evidenciado por el análisis de CCF. La mezcla de reacción fue concentrada; el residuo obtenido fue diluido con acetato de etilo (1 L), lavado con agua (2 × 250 mL), solución de salmuera (200 mL), secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado bajo presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 50-70% de cloroformo en éter de petróleo) dio 1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-amina (D) (30.32 g, 10% sobre 2 pasos) como un sólido amarillo pálido.

**Paso 3**: A una suspensión fría de yoduro de potasio (19.02 g, 114.55 mmol) y nitrito de isoamilo (15.3 mL, 114.55 mmol) en acetonitrilo seco (100 mL), se añadió gota a gota una disolución de 1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-amina (D) (10 g, 38.16 mmol) en acetonitrilo (50 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a 100 °C durante 20 h, hasta su consumo total, de acuerdo a lo evidenciado por el análisis de CCF. La mezcla de reacción fue concentrada; el residuo obtenido fue diluido con acetato de etilo (1 L), lavado con agua (2 × 500 mL), solución de salmuera (200 mL), secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 5% de acetato de etilo en éter de petróleo) dio 1-(3-clorofenil)-5-yodo-3-(trifluorometil)-1H-*pirazol* como un sólido amarillo pálido. Esta reacción fue llevada a cabo en tres lotes (3 × 10 g) para dar 1-(3-clorofenil)-5-yodo-3-(trifluorometil)-1H-*pirazol* (E) (20.12 g, purificación combinada, 47%) como un sólido amarillo.

**Paso 4**: A una disolución de 1-(3-clorofenil)-5-yodo-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (E) (20.12 g, 54.06 mmol) en N-metil-2-pirrolidona seca (200 mL), se añadió cianuro de cobre (I) (7.33 g, 81.84 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a 200 °C durante 2 h hasta su consumo total, de acuerdo a lo evidenciado por el análisis de CCF. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, elaborada con etilen diamina (50 mL) y diluida con acetato de etilo (200

mL). La suspensión obtenida fue filtrada a través de un lecho de celita, lavada con acetato de etilo (2 × 50 mL). El filtrado combinado fue lavada con agua (100 mL), solución de salmuera (100 mL), secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado bajo presión reducida para dar un residuo. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: éter de petróleo) para dar 1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (F) (10.12 g, 69%) como un sólido amarillo.

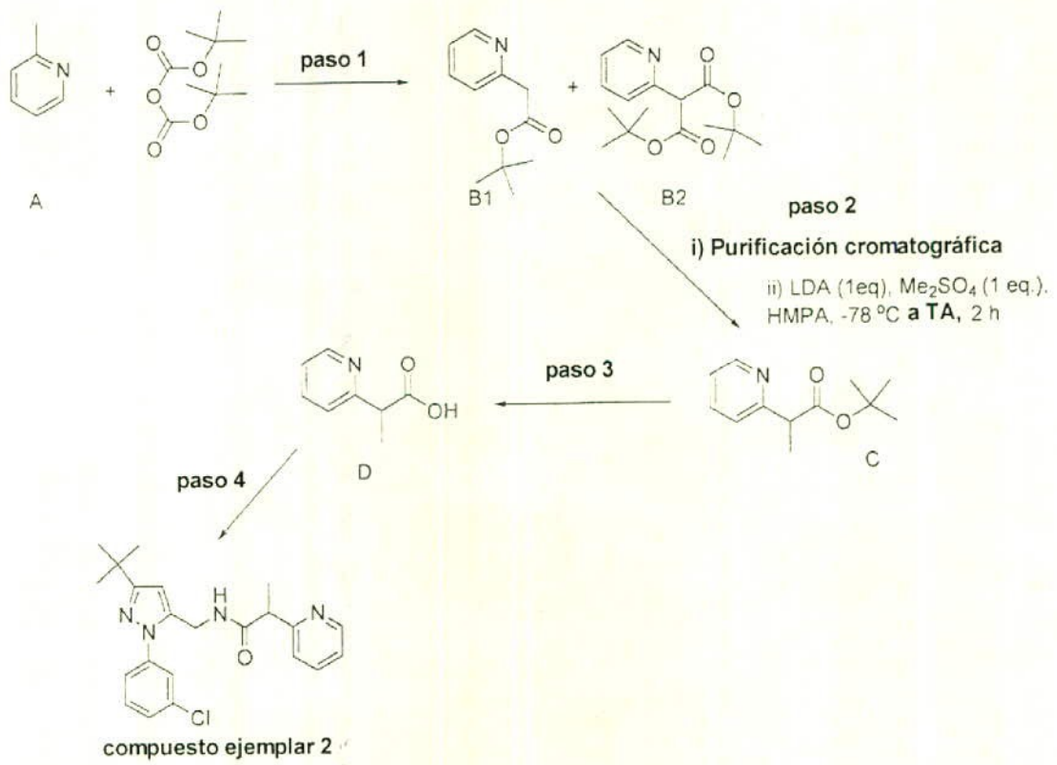
**Paso 5**: A una disolución fría de 1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (F) (10.12 g, 37.13 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL), se añadió sulfuro de dimetil borano (22.6 mL, 241.35 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h, hasta su consumo total, de acuerdo a lo evidenciado por el análisis de CCF. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, se añadió lentamente metanol (50 mL) y la mezcla resultante fue calentada a reflujo durante 30 min. El disolvente fue evaporado y el residuo obtenido fue agitado en HCl saturado en éter dietílico (50 mL) durante 2 h. El sólido fue filtrado, lavado con pentano (2 × 20 mL), 5% de acetato de etilo/éter de petróleo (2 × 20 mL) y secado al vacío para dar clorhidrato de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (G) (3.1 g, 27%) como un sólido blanco.

**Paso 6**: A una disolución, con agitación, de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (G) (75 mg, 0.275 mmol) y ácido 2-(piridin-2-il)acético (47 mg,

0.275 mmol) en tetrahidrofurano (2.1 mL) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.037 mL, 0.275 mmol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio (0.089 g, 0.275 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.14 mL, 0.825 mmol) y dimetilformamida (0.1 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 40 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/metanol 18: 1) para dar N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)acetamida (compuesto ejemplar 1) (102 mg, 94%) como un sólido blanco.

Los ejemplos 6, 7, 10, 11, 13, 14, 16 y 17 fueron preparados en una forma similar usando piridinas/pirimidinas sustituidas disponibles comercialmente.

***Síntesis del ejemplo 2***: N-((3-ter-butil-1-(3-cloro*fenil*)-1H-*pira*zol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)propanamida




**Paso 1:** A una disolución agitada de diisopropilamina (10.8 g, 0.1 mol) en (20 mL) de tetrahidrofurano seco se añadió n-BuLi (49 mL, 2.04M, 0.10 mol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min. A esta solución, se añadió gota a gota 2-metilpiridina (A) (10 g, 0.107 mol) en (20 mL) de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h a -78 °C. A esta se añadió anhídrido de tert-butoxicarbonilo (24 g, 0.11 mol) a -78 °C y se dejó alcanzar la temperatura ambiente en 2 h. La mezcla de reacción fue elaborada con solución saturada de cloruro de amonio (50 mL), diluida con agua (60 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 80 mL). La fase orgánica total fue lavada con salmuera (50 mL). La fase orgánica final fue secada sobre sulfato de magnesio y fue concentrada bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo el cual

fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 10% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 2-(piridin-2-il)acetato de ter-butil (B1) (6 g, 29%).

**Paso 2:** A una disolución agitada de diisopropilamina (1.56 g, 15.55 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL) se añadió n-BuLi (7.6mL, 2.04M , 15.55 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 30 min. A una disolución, fueron añadidos gota a gota hexametilfosforamida (2.78 g, 15.55 mmol) y 2-(piridin-2-il)acetato de ter-butilo (B1) (3 g, 15.55 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h a -78°C. A una disolución, se añadió sulfato de dimetilo seco (1.95 g, 15.55 mol) en 5 mL de tetrahidrofurano a -78 °C y se dejó alcanzar la temperatura ambiente en 2 h. La mezcla de reacción fue extinguida con solución saturada de cloruro de amonio (30 mL) y fue diluida con agua (50 mL) y fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica total fue lavada con salmuera (50 mL). La fase orgánica final fue secada sobre sulfato de magnesio y fue concentrada bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo, el cual fue purificado por usando cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 5% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 2-(piridin-2-il)propanoato ter-butilo (C) (1.8 g, 56%).

**Paso 3:** A 2-(piridin-2-il)propanoato de ter-butilo (C) (2.5 g, 12.07 mmol), se añadió HCl 6N (65 mL) y

se dejó agitar durante 12 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo el cual fue codestilado con benceno (3 x 10 mL) para obtener ácido 2-(piridin-2-il)propanoico (D) (1.6 g).

$^1$H RMN (DMSO-$d_6$; 400MHz): 1.54(d, 3H), 4.27(d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.80(d, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.76(d, 1H).

**Paso 4:** A una disolución agitada de ácido 2-(piridin-2-il)propanoico (D) (0.097 g, 0.648 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (0.114 g, 0.432 mmol) en tetrahidrofurano (3.5 mL) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.06 mL, 0.432 mmol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0.139 g, 0.432 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.22 mL, 1.296 mmol) para dar una suspensión. Después de la adición de la dimetilformamida (1.3 mL) la mezcla de reacción fue agitada durante 36 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 90: 1) para dar N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)propanamida (compuesto ejemplar 2) (31 mg, 18%).

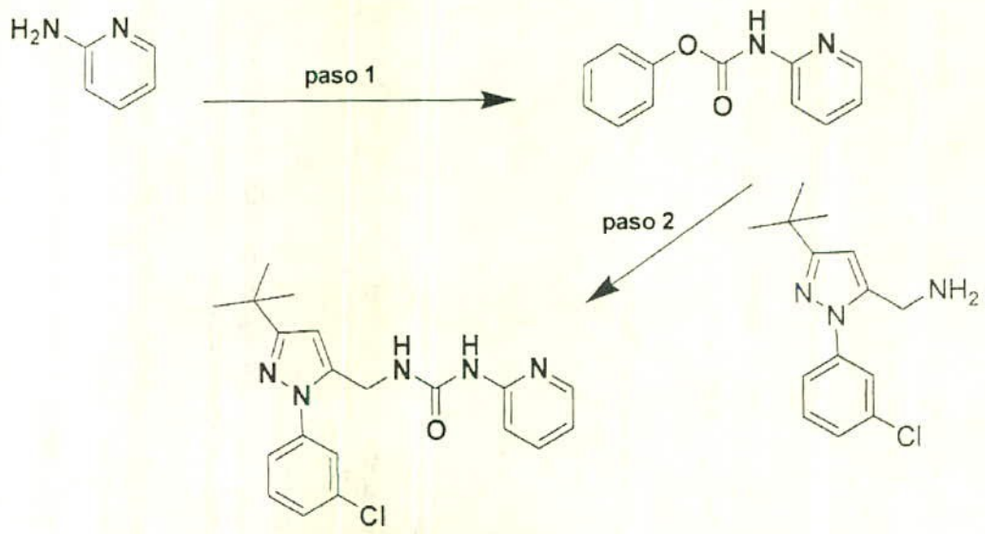
El ejemplo 8 fue preparado en una forma similar usando la correspondiente piridina sustituida comercialmente disponible.

***Síntesis del ejemplo* 3:** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)-propanamida

Para obtener el compuesto ejemplar 3 pueden llevarse a cabo los pasos de reacción **1-3** como se describió para el compuesto ejemplar 2 seguido por el paso 4:

**Paso 4:** A una disolución agitada de ácido 2-(piridin-2-il)propanoico (0.075 g, 0.496 mmol) y ((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (0.091 g, 0.331 mmol) en tetrahidrofurano (2.5 mL) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.045 mL, 0.331 mmol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0.107 g, 0.331 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.169 mL, 0.993 mmol) para dar una suspensión. Después de la adición de N,N-dimetilformamida (1 mL) la mezcla de reacción fue agitada durante 36 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/diclorometano 10: 1) para dar N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)-propanamida (compuesto ejemplar 3) (18 mg, 13%) como un sólido blanco mate.

**Síntesis del ejemplo 4:** 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea




compuesto ejemplar 4

**Paso 1**: A una disolución de 2-amino piridina (400 mg, 4.25 mmol) en tetrahidrofurano y acetonitrilo (3 : 4, 50 mL) se añadió lentamente cloroformiato de fenilo (0.8 mL, 6.376 mmol) y piridina (0.4 mL, 5.525 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 h. La CCF mostró un consumo total del material inicial. Después de añadir agua, la mezcla fue extraída con acetato de etilo. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y concentrado bajo presión reducida. El residuo crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 4: 1) para dar el piridin-2-ilcarbamato de fenilo (710 mg, 78%).

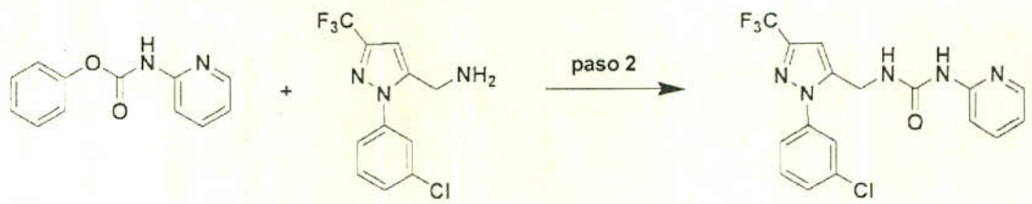
**Paso 2**: A una disolución de piridin-2-ilcarbamato de fenilo (70 mg, 0.327 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió DMAP (40 mg, 0.327 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (112 mg, 0.425 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a

50 °C durante 15 h. La CCF mostró un consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 1: 1) para dar 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea (compuesto ejemplar 4) (62 mg, 49%).

$^1$H RMN (300 MHz, CDCl3) : δ 8.11 (dd, 1H, J=5.13 Hz, Ar-H), 7.97 (s, 1H, Ar-NH), 7.59 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.36 (m, 3H, Ar-H), 6.89 (dd, 1H, J=5.1 Hz, Ar-H), 6.70 (d, 1H, J=8.25 Hz, Ar-H), 6.33 (s, 1H, Ar-H), 4.63 (d, 2H, J=5.67 Hz, Ar-$CH_2$), 1.33 (S, 9H, Ar-$(CH_3)_3$).

Los ejemplos 9, 12, 15, 18 - 19, 54 y 136 - 138 fueron preparados de forma similar usando piridinas/pirimidinas sustituidas disponibles comercialmente. El ejemplo 20 puede ser preparado en una forma similar.

***Síntesis del ejemplo*** **5**: 1-((1-(3-cloro*fenil*)-3-(trifluorometil)-1H-*pira*zol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea




compuesto ejemplar 5

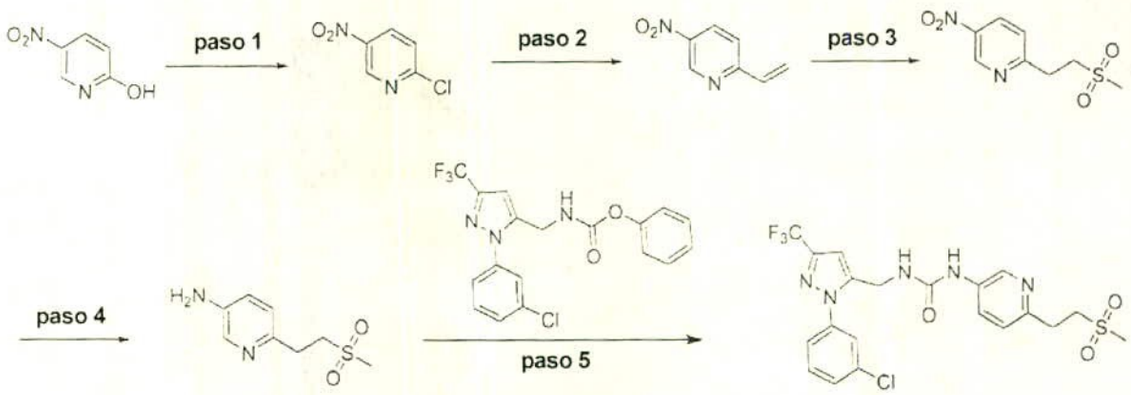
Para la obtención el compuesto ejemplar 5 puede llevarse a cabo el paso de reacción 1 como se describió para el compuesto ejemplar 4 seguido por el paso 2:

**Paso 2**: A una disolución de piridin-2-ilcarbamato de fenilo (70 mg, 0.327 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se añadió DMAP (40 mg, 0.327 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (117 mg, 0.425 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 50 °C durante 15 h. La CCF mostró un consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: n-hexano/acetato de etilo 1: 1) para dar 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea (compuesto ejemplar 5) (61 mg, 47%).

$^1$H RMN (300 MHz, CDCl3) δ 8.13 (dd, 1H, J=6.96 Hz, Ar-H), 7.62 (m, 1H, Ar-H), 7.56 (m, 1H, Ar-H), 7.45 (m, 3H, Ar-H), 6.93 (dd, 1H, J=6.6 Hz, Ar-H), 6.72 (s, 1H, Ar-NH), 6.64 (d, 1H, J=8.25 Hz, Ar-H), 4.63 (d, 2H, J=5.67 Hz, Ar-$CH_2$)

***Síntesis del ejemplo* 21:**

1-((1-(3-cloro*fenil*)-3-(trifluorometil)-1H-*pira*zol-5-il)-metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)urea




**Paso 1**: A una disolución agitada de 5-nitropiridin-2-ol (5 g, 35.71 mmol) en oxicloruro de fósforo (50 mL), pentacloruro de fósforo (11.15 g, 53.54 mmol) se añadió en porciones bajo calentamiento a 60 °C y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche a 60 °C. La CCF mostró un consumo total del material inicial después de 16 h y la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida para remover el exceso de oxicloruro de fósforo. El residuo fue vertido en hielo y extraído con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera (50 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada bajo presión reducida para obtener 2-cloro-5-nitropiridina (5g, 89%) como un sólido.

**Paso 2**: A una suspensión de $Pd_2(dba)_3$ (144 mg, 0.15 mmol) y trifuril fosfina (73 mg, 0.31 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió bajo agitación 2-cloro-5-

nitropiridina (500 mg, 3.16 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) seguido por tributilvinil estaño (1.2 g, 3.78 mmol). La mezcla de reacción fue desgasificada y calentada lentamente a 60 °C y agitada durante la noche a esa temperatura. La CCF mostró un consumo total del material inicial. La masa de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y diluida con agua. Esta fue entonces extraída con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera (2 x 50 mL) y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente fue concentrado bajo presión reducida para dar el producto como un compuesto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: n-hexano) a 5-nitro-2-vinilpiridina (350 mg, 74%).

**Paso 3**: A una disolución agitada de 5-nitro-2-vinilpiridina (350 mg, 2.33 mmol) en etanol (3.5 mL) se añadió la sal sodica del acido metilsufénico (2.37 g, 23.21 mmol) a temperatura ambiente seguido por la adición de ácido acético (140 mg, 2.33 mmol). La masa de reacción fue sometida a reflujo a 60 °C durante 14 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y fue concentrada bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo. Esta fue lavada con agua (2 x 10 mL) y filtrado a través embudo sinterizado para dar 2-(2-(metilsulfonil)etil)-5-nitropiridina (500 mg, 92%).

**Paso 4**: A una disolución agitada de 2-(2-(metilsulfonil)etil)-5-nitropiridina (400 mg, 1.73 mmol) en acetato de etilo (8 mL) se añadió 10% de Pd/C (40 mg). La

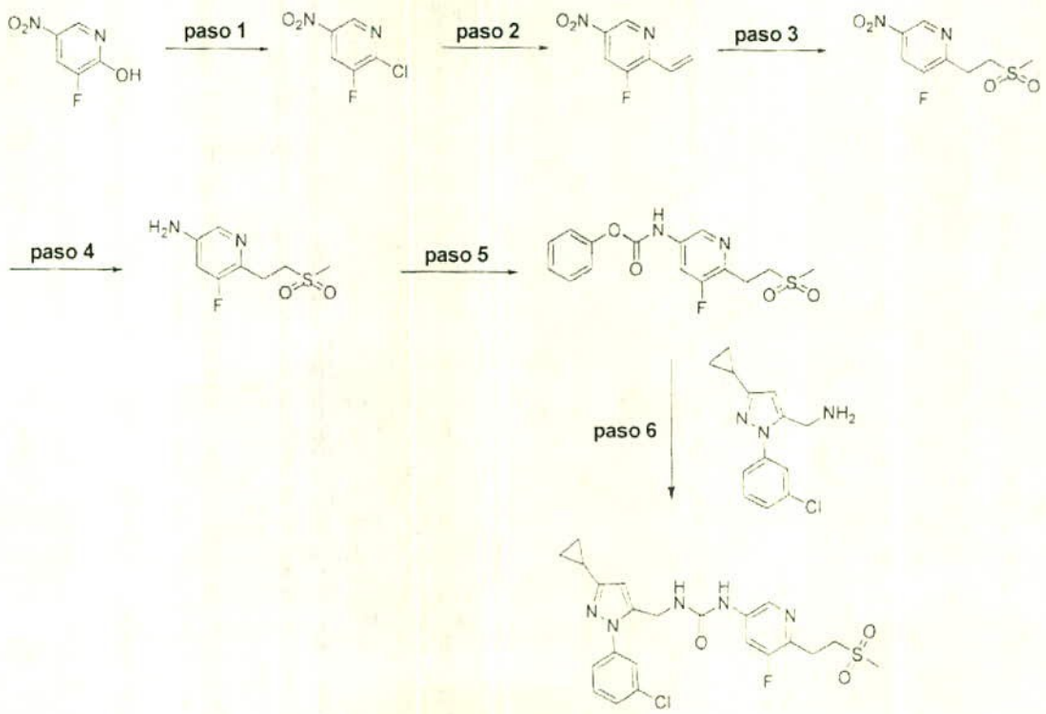
mezcla de reacción fue agitada durante 6 h bajo atmósfera de hidrógeno. La CCF mostró un consumo total del material inicial. La masa de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar el compuesto sólido el cual después de lavar con acetato de etilo al 20% en n-hexano dio 6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-amina (300 mg. 86%).

$^1$H RMN (DMSO-$d_6$, 400MHz): 7.86(s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.40 (t, 2H), 2.95 (m, 5H)

**Paso 5:** A una disolución agitada 6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-amina (41 mg, 0.203 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió N-etildiisopropilamina (0.095 mL, 0.551 mmol) seguido por (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de fenilo (75 mg, 0.19 mmol) a 150°C y fue agitada durante 1 h bajo condiciones de microondas (7 barias). La mezcla de reacción concentrada fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/metanol 9: 1) para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 21) (44 mg, 46%) como un sólido blanco.

**Síntesis del ejemplo 24:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)urea




**Paso 1**: A una disolución agitada de 3-fluoro-5-nitropiridin-2-ol (1.5 g, 9.48 mmol) en oxicloruro de fósforo (15 mL) se añadió pentacloruro de fósforo (2.96 g, 14.22 mmol) a 60 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y fue vertida en hielo triturado y fue extraída con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica total fue lavada con solución saturada de carbonato de sodio (25 mL). La fase orgánica lavada fue secada sobre sulfato de magnesio anhidro y fue concentrada bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo, el cual fue purificado por usando cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 5% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 2-cloro-3-fluoro-5-nitropiridina (1.62 g, 97%).

**Paso 2**: A una disolución agitada de 2-cloro-3-fluoro-5-nitropiridina (1.6 g, 9.0 mmol) en tetrahidrofurano

(16 mL) bajo atmósfera nitrógeno fueron agregados tributilvinil estaño (3.42 g, 10.8 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.42 g, 0.45 mmol) y trifuril fosfeno (0.2 g, 0.9 mmol). La mezcla de reacción fue desoxigenada perfectamente y fue calentada a 60 $^0$C durante 6 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (20 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 25 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera (25 mL) y secada sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el producto un compuesto crudo. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200; eluyente: 5% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 3-fluoro-5-nitro-2-vinilpiridina (1.5 g, 96%).

**Paso 3:** A una disolución agitada de 3-fluoro-5-nitro-2-vinilpiridina (1.5 g, 8.92 mmol) en etanol (15 mL) se añadió la sal sodica del acido metilsufénico (9.1 g, 89.3 mmol) y ácido acético (0.53 g, 8.92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 60 °C durante 10 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo el cual fue filtrado. El sólido obtenido fue lavado con agua (25 mL) para dar 3-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)etil)-5-nitropiridina (0.81 g, 36%).

**Paso 4:** A 3-fluoro-2-(2-(metilsulfonil)etil)-5-nitropiridina (0.8 g, 3.22 mmol) disuelta en acetato de etilo (8 mL), se añadió 10% de Pd/C (80 mg) bajo atmósfera de argón la cual fue sometida a hidrogenación en un aparato de Parr y la reacción se continuó agitando durante 2 h. La mezcla de

reacción fue filtrada a través de un lecho de celita, lavada perfectamente con acetato de etilo y concentrada bajo presión reducida para dar 5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-amina (0.62 g, 88%).

$^1$H RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 7.73 (s, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.41 (t, 2H), 2.98-3.02 (m, 5H)

**Paso 5:** El 5-Fluoro-6-(2-(metilsulfonil)-etil)piridin-3-amina (100 mg, 0.458 mmol) fue disuelto en diclorometano (2.5 mL). Fueron añadidos trietilamina (0.076 mL, 0.55 mmol) y cloroformiato de fenilo (0.065 mL, 0.513 mmol), la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción fue extraída con solución saturada de carbonato de sodio (10 mL). La fase acuosa fue extraída con diclorometano (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro y concentrada bajo presión reducida para obtener un compuesto crudo, el cual fue purificado usando cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/n-ciclohexano 3: 1) para dar 5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il-carbamato de fenilo (62 mg, 40%).

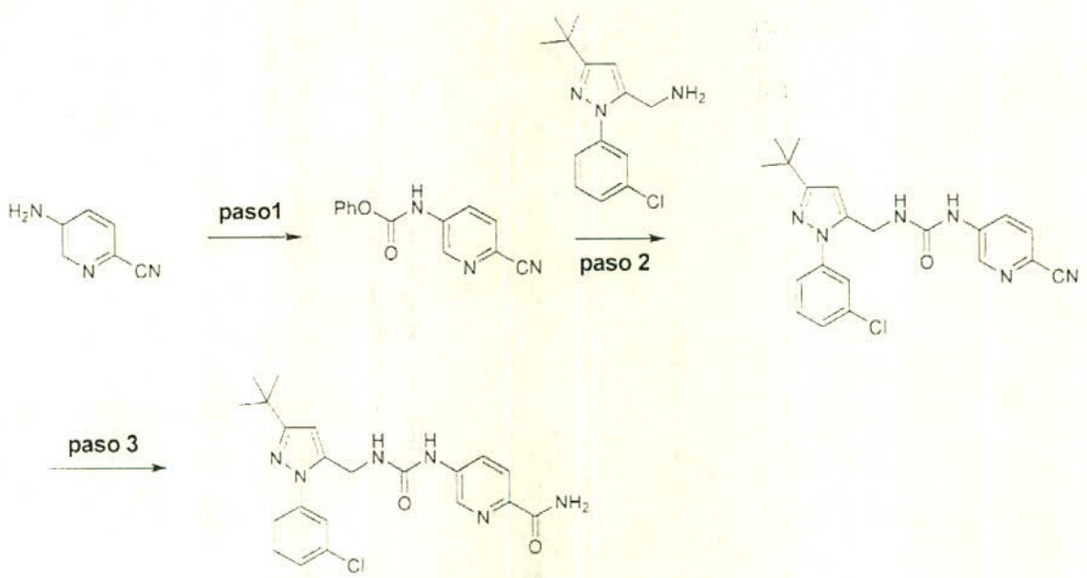
**Paso 6:** A una disolución agitada de (1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metanamina (50 mg, 0.204 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió N-etildiisopropilamina (0.1 mL, 0.592 mmol) seguido por 5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (76 mg, 0.224 mmol) a 150°C y fue agitada durante 1 h bajo condiciones de microondas (7 barias). La mezcla de

reacción concentrada fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/metanol 19: 1) para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)-piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 24) (34 mg, 34%) como un sólido naranja.

Los ejemplos 22 y 23 fueron preparados de manera similar.

**Síntesis del ejemplo 25:**

5-(3-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)picolinamida




compuesto ejemplar 25

**Paso 1**: 5-amino-2-cianopiridina (500 mg, 4.20 mmol) fue disuelta en tetrahidrofurano y acetonitrilo (relación 1: 1). A la mezcla de reacción fue añadida piridina (0.37 mL, 4.62 mmol, 1.1 eq) y cloroformiato de fenilo (0.55 mL, 4.41 mmol, 1.05 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 6-cianopiridin-3-ilcarbamato de fenilo puro (880 mg, 88 %).

**Paso 2:** A una disolución de 6-cianopiridin-3-ilcarbamato de fenilo (150 mg, 0.63 mmol, 1.05 eq) en MeCN fue añadida 4-dimetilaminopiridina (80 mg, 0.66 mmol, 1.1 eq) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina(157 mg, 0.60 mmol, 1 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna hasta 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-cianopiridin-3-il)urea (220 mg, 90 %).

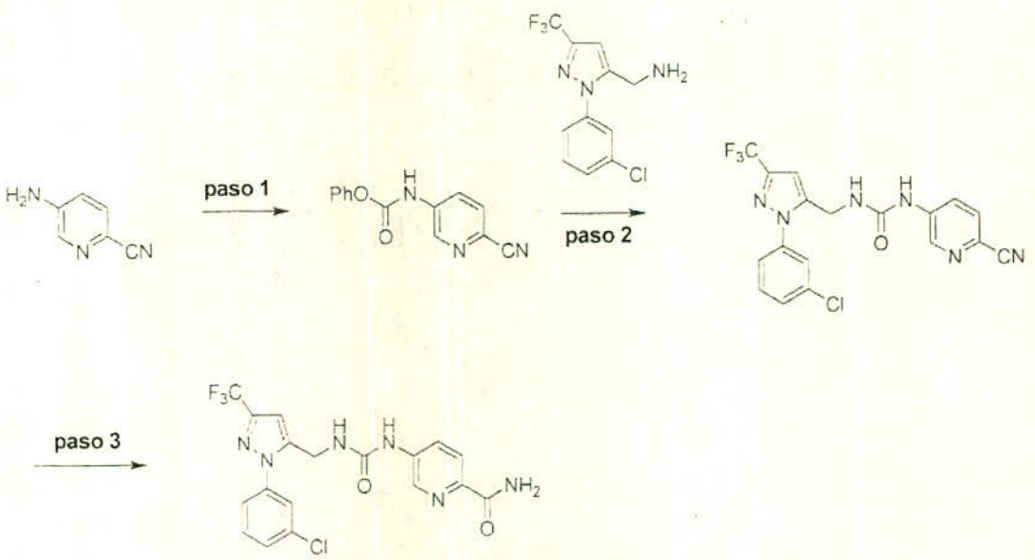
**Paso 3:** 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-cianopiridin-3-il)urea (220 mg, 0.54 mmol) fue disuelta en ácido sulfúrico (2.9 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 60°C y entonces enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua y neutralizada (pH = 7) con solución de NaOH 2M. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por

cromatografía en columna para dar 5-(3-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-ureido)picolinamida (compuesto ejemplar 25, 90 mg, 39 %).

$^1$H RMN (300MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.11 (s amplio, NH), 8.59 (m, 1H, Ar-H), 7.94 (m, 3H, Ar-H), 7.52 (m, 5H, Ar-H), 6.92 (m, NH), 6.33 (s, 1H, pirazol-H), 4.42 (d, 2H, J = 5.67 Hz, Ar-$CH_2$), 1.26 (s, 9H, t-butilo-H).

**Síntesis del ejemplo 26:**

5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)picolinamida




compuesto ejemplar 26

**Paso 1:** 5-amino-2-cianopiridina (1) (500 mg, 4.20 mmol) fue disuelta en tetrahidrofurano y acetonitrilo (relación 1: 1). A la mezcla de reacción fueron añadidos piridina (0.37 mL, 4.62 mmol, 1.1 eq) y cloroformiato de fenilo (0.55 mL, 4.41 mmol, 1.05 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con

agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 6-cianopiridin-3-ilcarbamato de fenilo (880 mg, 88 %).

**Paso 2:** A una disolución de 6-cianopiridin-3-ilcarbamato de fenilo (150 mg, 0.63 mmol, 1.05 eq) en acetonitrilo fueron añadidos 4-dimetilaminopiridina (80 mg, 0.66 mmol, 1.1 eq) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina(165 mg, 0.60 mmol, 1 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-cianopiridin-3-il)urea (220 mg, 88 %).

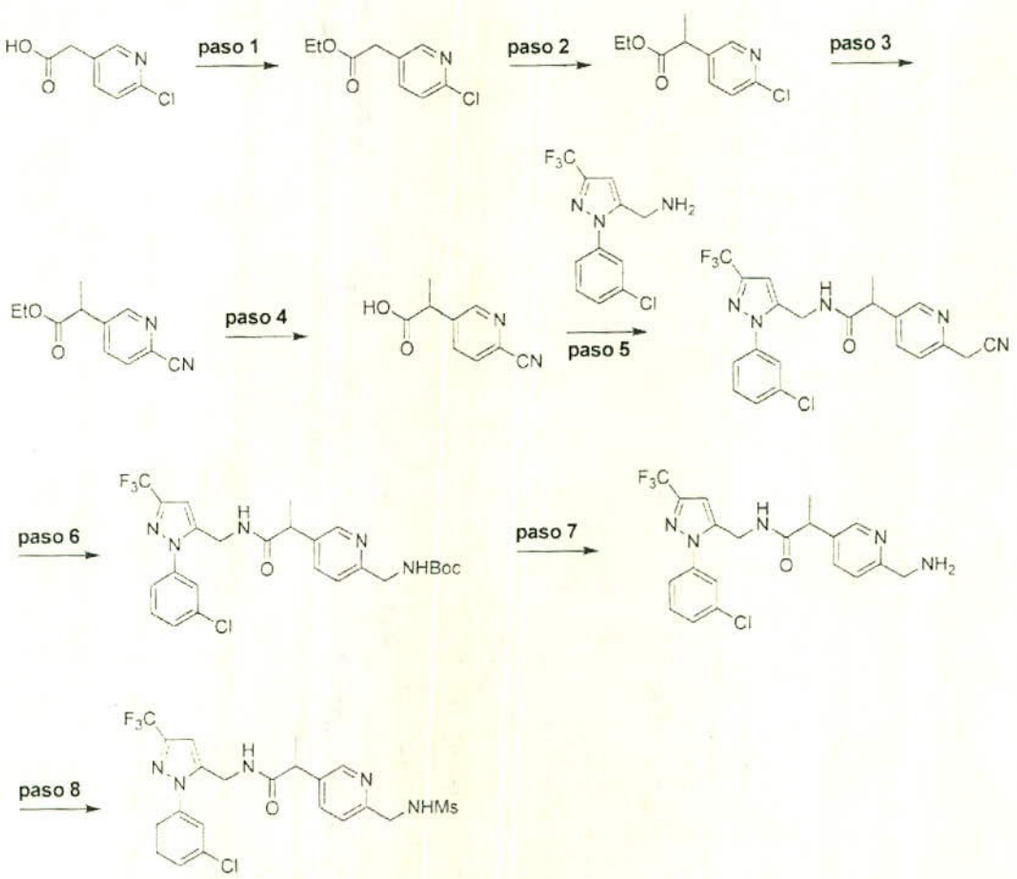
**Paso 3:** 1-((1-(3-Chlorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-cianopiridin-3-il)urea (220 mg, 0.52 mmol) fue disuelta en ácido sulfúrico (2.8 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 60 °C y entonces enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua y neutralizada (pH = 7) con solución de NaOH 2M. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por

cromatografía en columna para dar 5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)picolinamida (compuesto ejemplar 26, 80 mg, 35 %).

$^1$H RMN (300MHz, Acetona-$d_6$) δ 8.64 (m, 2H, Ar-H, NH), 8.10 (m, 1H, Ar-H), 8.01 (m, 1H, Ar-H), 7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.63 (m, 3H, Ar-H), 6.86 (s, 1H, pirazol-H), 6.75 (m, NH), 6.62 (s amplio, NH), 4.62 (m, 2H, Ar-$CH_2$).

**Síntesis del ejemplo 27:**

N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)propanamida




compuesto ejemplar 27

**Paso 1:** A una disolución de acido 6-cloro-3-piridinacético (3.0 g, 17.5 mmol) en etanol fue añadido lentamente ácido sulfúrico (0.3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 100 $^0$C durante la noche. La CCF mostró el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y neutralizada con $NaHCO_3$. La mezcla fue extraída con acetato de etilo y lavada con agua y salmuera. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y concentrado bajo presión reducida para dar el 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de etilo deseado (3.0 g, 86 %).

**Paso 2:** A una disolución de 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de etil (3.0 g, 15.1 mmol) en dimetilformamida anhidra fue añadido lentamente hidruro de sodio al 60% (664

mg, 16.6 mmol, 1.1 eq) y yodo-metano (1.0 mL, 15.9 mmol, 1.05 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción fue calentada a temperatura ambiente durante 45 min bajo una atmósfera de nitrógeno. La CCF mostró el consumo completo del material inicial. A la mezcla de reacción fue agregada agua para extinguirla. La mezcla fue extraída con acetato de etilo y lavada con agua y salmuera. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y concentrado bajo presión reducida para dar un producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de etilo (916 mg, 28 %).

**Paso 3**: A una disolución de 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de etilo (3.0 g, 13.8 mmol) en dimetilformamida anhidra fueron añadidos $Zn(CN)_2$ (2.3 g, 19.9 mmol, 1.5 eq), $Pd(PPH_3)_4$ (1.5 g, 1.32 mmol, 0.1 eq). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La CCF mostró el consumo completo del material inicial. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar el compuesto deseado. La mezcla fue extraída con acetato de etilo y lavada con agua y salmuera. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y concentrado bajo presión reducida para dar un producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en columna hasta 2-(6-cianopiridin-3-il)propanoato de etilo (1.3 g, 45 %).

**Paso 4**: 2-(6-cianopiridin-3-il)propanoato de etilo (1.3 g, 6.22 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano y agua (1: 1). A la mezcla de reacción fue añadido NaOH (622 mg, 15.6 mmol, 2.5 eq) el cual estaba disuelto en

tetrahidrofurano y agua (1: 1) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La CCF mostró el consumo completo del material inicial. La mezcla fue diluida con agua y se le añadió ácido acético hasta pH 3. Entonces la mezcla es extraída con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar ácido 2-(6-cianopiridin-3-il)propanoico (1.1 g, 95 %).

**Paso 5:** A una disolución de ácido 2-(6-cianopiridin-3-il)propanoico (364 mg, 2.07 mmol) en dimetilformamida fueron añadidos N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (594 mg, 3.09 mmol, 1.5 eq), HOBt (419 mg, 3.09 mmol, 1.5 eq), trietilamina(0.72 mL, 5.17 mmol, 2.5 eq) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (565 mg, 2.07 mmol, 1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La CCF mostró el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(cianometil)-piridin-3-il)propanamida (378 mg, 42 %).

**Paso 6:** N-((1-(3-Chlorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(cianometil)-piridin-3-

il)propanamida (372 mg, 0.86 mmol) fue disuelta en metanol. La mezcla es enfriada en un baño de hielo y se le agrega lentamente anhídrido de tert-butoxicarbonilo (374 mg, 1.72 mmol, 2 eq), $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (20 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq) y $NaBH_4$ (227 mg, 6.00 mmol, 7eq) y se agitó durante 1 h a 0°C. Despúes de 1 h se añadió dietilenetriamina (0.09 mL, 0.86 mmol, 1 eq) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La CCF mostró el consumo completo del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar (5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)metil-carbamato de ter-butilo (166 mg, 41 %).

**Paso 7:** (5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)metilcarbamato de ter-butilo (166 mg, 0.30 mmol) fue disuelto en diclorometano (4 mL). A la mezcla de reacción fue añadido ácido trifluoroacético (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La CCF mostró el consumo completo del material inicial. La mezcla fue neutralizada con solución de $NaHCO_3$ y extraída con diclorometano. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fsae orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(6-(aminometil)piridin-3-il)-N-((1-(3-clorofenil)-3-

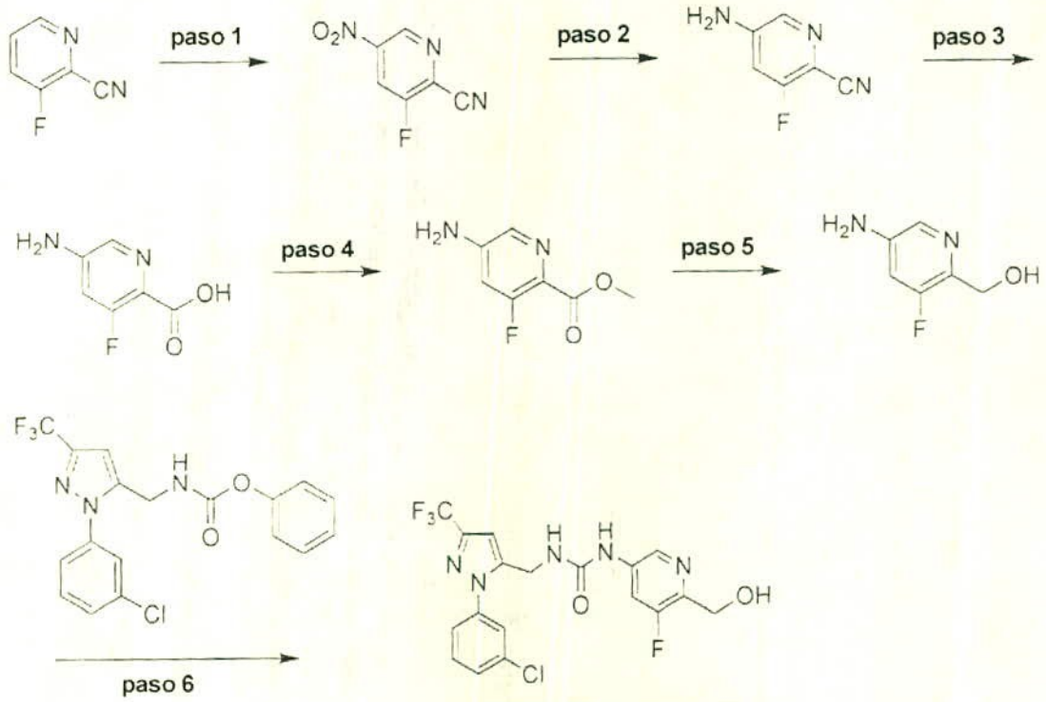
(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida ( 75 mg, 56 %).

**Paso 8:** A una solución de 2-(6-(aminometil)piridin-3-il)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(tri-fluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida (75 mg, 0.17 mmol) en diclorometano fueron añadidos cloruro de metansulfonilo (0.013 mL, 0.17 mmol, 1eq) y trietilamina(0.023 mL, 0.17 mmol, 1eq) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 min. La CCF mostró el consumo completo del material inicial. La mezcla fue extraída con acetato de etilo y lavada con agua y salmuera. El extracto fue secado sobre sulfato de magnesio y concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)propanamida (compuesto ejemplar 27, 45 mg, 51 %).

$^1$H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H, Ar-H), 7.64 (dd, 1H, J=8.07Hz, 2.22Hz, Ar-H), 7.43 (m, 3H, Ar-H), 7.32 (m, 2H, Ar-H), 6.46 (s, 1H, pirazol-H), 5.79 (s amplio, 1H, amida-H), 5.59 (s amplio, 1H, amina(Ms)-H), 4.51 (d, 2H, J=5.67Hz, pirazol-$CH_2$), 4.43 (d, 2H, J=5.31Hz, Ar-$CH_2$), 3.53 (m, 1H), 2.96 (s, 3H, Ms-$CH_3$), 1.49 (d, 3H, J=6.96Hz)

**Síntesis del ejemplo 50:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea




de etilo (3 × 300 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas para dar un aceite amarillo. El producto crudo consistió de ~20 % de producto y material inicial de acuerdo con H RMN. El aceite fue adsorbido sobre sílice (100 g) usando diclorometano. La sílice adsorbida fue colocada sobre una cama de sílice de 10 cm (~1 L) y el producto fue eludido con acetato de etilo al 20% en heptano. La fracciones que contenían el producto fueron reunidas para dar 3-fluoro-5-nitropicolinonitrilo como un sólido blanco (2.1 g, 15 %).

**Paso 2:** Una disolución de 3-fluoro-5-nitropicolinonitrilo (2.1 g, 12.6 mmol) en acetato de etilo (10 mL) y ácido acético (10 mL) fue calentada a ~ 65 °C y se le añadió polvo de hierro (542 mg, 9.7 mmol, 5 eq). Despúes

de 30 minutos se formó una suspensión rojo marrón, la cual fue filtrada sobre celita y concentrada. El residuo fue añadido a acetato de etilo (200 mL) y $NaHCO_3$ ac. saturado (200 mL). El precipitado marrón oscuro resultante fue filtrado sobre celita. Las fases fueron separadas y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas para dar 5-amino-3-fluoropicolinonitrilo como un sólido marrón (1.52 g).

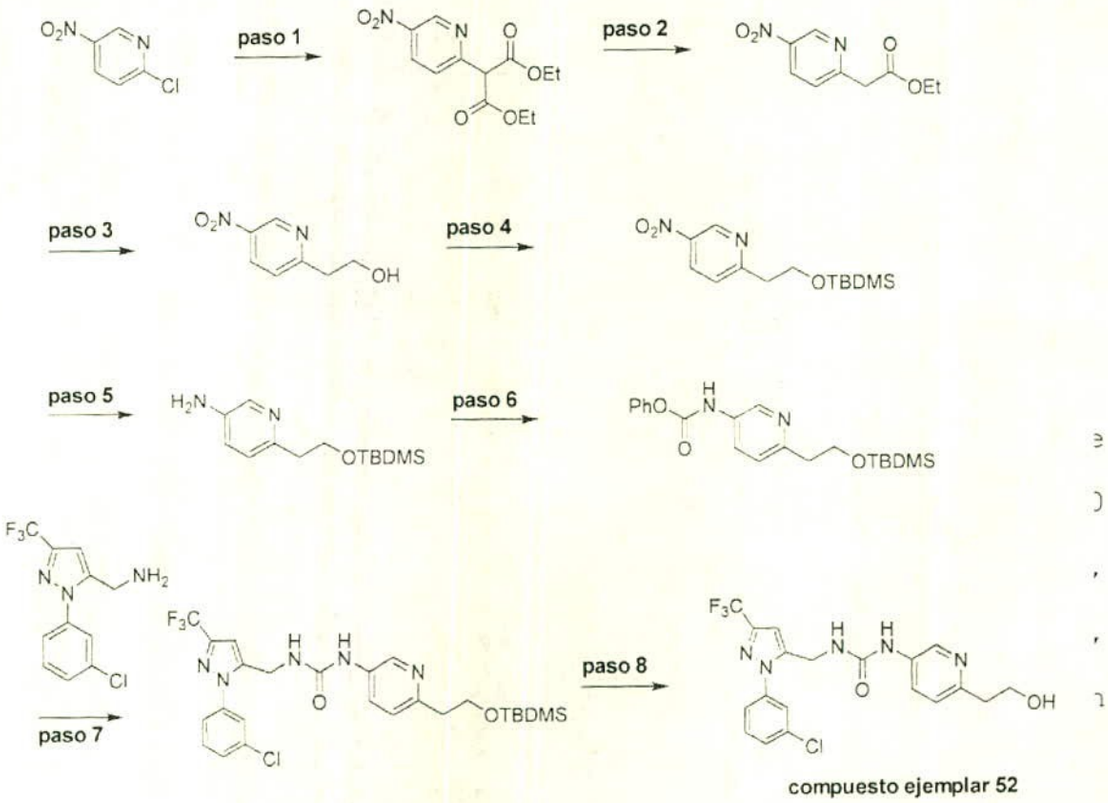
**Pasos 3 + 4:** Una disolución de 5-amino-3-fluoropicolinonitrilo (1.52 g, 11 mmol) en HCl ac. conc. (20 mL) fue calentada a 80 °C durante la noche. La mezcla fue concentrada para dar el producto crudo como un sólido rojo. Metanol (100 mL) fue añadido y eliminado por evaporación giratoria a 50 °C. Este procedimiento fue repetido 3 veces hasta secar el producto. Posteriormente, fueron añadidos metanol (50 mL) y ácido sulfúrico (1 mL) y la mezcla fue sometida a reflujo durante la noche. Despúes de enfriar a temperatura ambiente esta fue vertida sobre $NaHCO_3$ (100 g) y concentrada. Fueron añadidos agua (300 mL) y acetato de etilo (200 mL) y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas para dar un residuo marrón el cual fue triturado con diclorometano (20 mL). El sólido resultante fue filtrado y secado para dar el producto (860 mg, 45 %) como un sólido marrón claro.

**Paso 5:** Una disolución de metil 5-amino-3-fluoropicolinate (860 mg, 5.0 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) fue enfriada sobre un baño de agua/hielo. Una solución de $LiAlH_4$ (4N en éter dietílico) (3.75 mL, 15 mmol, 3 eq)fue anñadida. Despúes de 1 h ésta fue vertida en acetato de etilo (200 mL). Fueron añadidos agua (10 mL) y $NaHCO_3$ ac. saturado (10 mL) y la mezcla fue agitada durante 30 min. La solución fue decantada del precipitado blanco, lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio y concentrada para dar un sólido marrón. Este fue filtrado a través de un tapón corto de sílice (2 cm) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (522 mg, 3.67 mmol, 73%).

**Paso 6:** A una disolución agitada de (5-amino-3-fluoropiridin-2-il)metanol (28 mg, 0.202 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) fue añadida N-etildiisopropilamina (0.093 mL, 0.548 mmol) seguido por (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de fenilo (74 mg, 0.189 mmol) a 150 °C y se agitó durante 1 h bajo condiciones de microondas (7 barias). La mezcla de reacción concentrada fue purificada por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/metanol 9: 1) para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 50, 12 mg, 14 %) como un sólido blanco.

**Síntesis del ejemplo 52:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea




acetato de etilo (2 x 25 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada para obtener 2-(5-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo (5.7 g, 68 %).

**Paso 2:** A una disolución agitada de 2-(5-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo (1.0 g, 3.5 mmol, 1.0 eq) en DMSO (15 mL) fue añadido NaCl (0.21 g, 3.5 mmol, 1.0 eq), agua (0.2 mL) y la mezcla de reacción resultante fue calentada a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada y extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL), lavada con salmuera (30 mL), secada sobre sulfato de sodio, concentrada y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1: 9) como eluyente

para obtener 2-(5-nitropiridin-2-il)acetato de etilo (0.41 g, 55 %).

**Paso 3:** A una disolución agitada de 2-(5-nitropiridin-2-il)acetato de etilo (2.5 g, 11.91 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano seco fue añadido gota a gota DIBAL (23 mL, 23.8 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción fue agitada a -78 °C durante 2 h entonces la mezcla de reacción fue elaborada con agua-hielo y extraída con acetato de etilo (30mL), evaporada bajo presión reducida y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyente para obtener 2-(5-nitropiridin-2-il)etanol (0.5 g, 25 %).

**Paso 4:** A una disolución agitada de 2-(5-nitropiridin-2-il)etanol (0.300 g, 1.78 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (20 mL) fueron añadidos imidazol (0.182 g, 2.6 mmol, 1.5 eq) y TBDMSCl (0.390 g, 2.6 mmol) a 0 °C y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue elaborada con agua (25 mL) y extraída con diclorometano (2 x 15 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (30 mL), secada sobre sulfato de sodio, concentrada y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1: 9) como eluyente para obtener 2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-5-nitropiridina (0.42 g, 84 %).

**Paso 5:** A una disolución agitada de 2-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-5-nitropiridina (0.4 g, 1.4 mmol, 1.0 eq) en metanol (10 mL) fue agregado 10% de Pd/C (0.1 g) y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Este producto crudo fue lavado con éter dietílico (20 mL) para obtener 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-amina(0.25 g, 71 %) como un sólido blanco mate.

**Paso 6:** A una disolución agitada de 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-amina(0.14 g, 0.5 mmol, 1.0 eq) en acetona (10 mL) fueron añadidos piridina (0.08 mL, 1.0 mmol, 2 eq), carbonocloridato de fenilo (0.095 g, 0.6 mmol, 1.1eq) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue concentrada y diluida con diclorometano (10 mL), lavada con agua (20 mL), secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida para obtener 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (0.195 g, 94 %) como un sólido blanco mate.

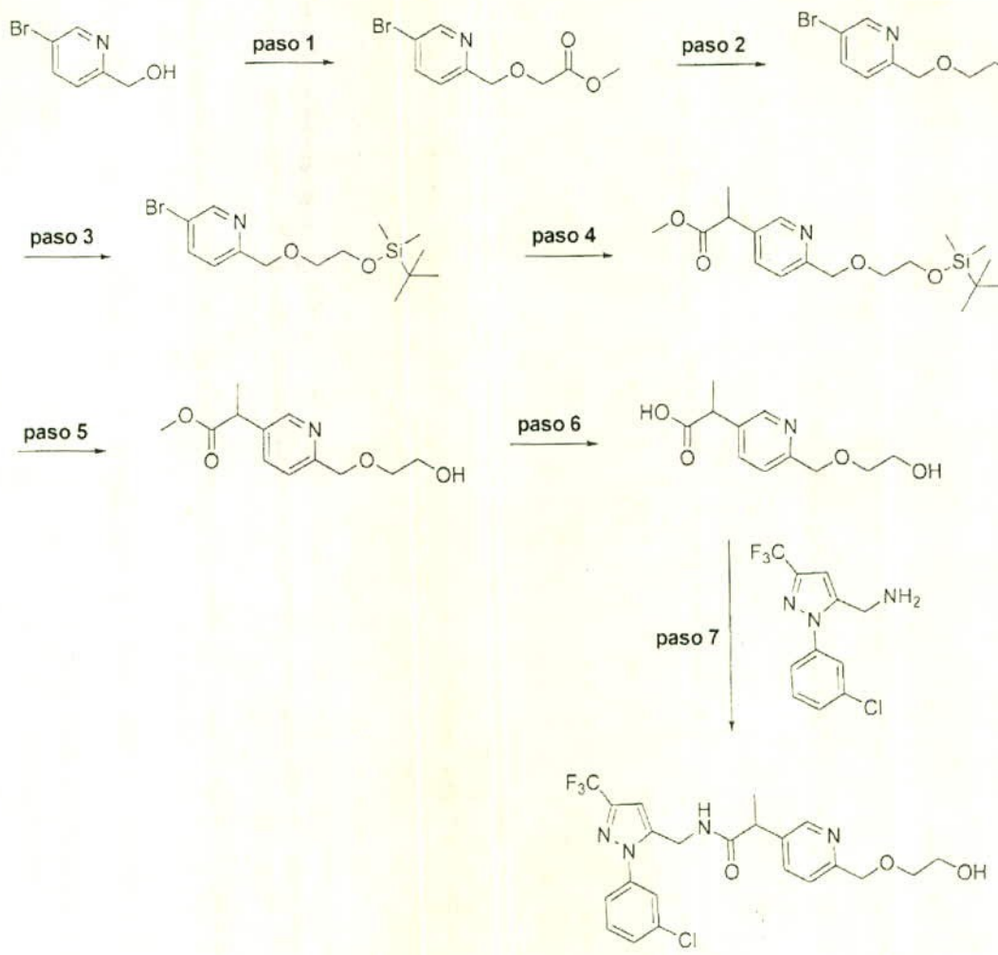
**Paso 7:** A una disolución agitada de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metan-amina(150 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadida trietilamina(0.3 mL, 2.3 mmol, 5.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (180 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente

durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada y el producto crudo resultante fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice (malla 100-200) y nuevamente por CCF preparativa para obtener 1-(6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea (198 mg, 76 %) como un sólido blanco.

**Paso 8:** A una disolución agitada de 1-(6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea (198 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) fue añadido HCl 2N (1.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción fue basificada con solución ac. saturada de $NaHCO_3$ y extraída con acetato de etilo (10 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 52), (98 mg, 62 %) como un sólido.

**Síntesis del ejemplo 53:**

N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietoxi)metil)piridin-3-il)-propanamida




-bromopiridin-2-il)metanol (19 g, 101.1 mmol) en tetrahidrofurano (450 mL) se añadió en porciones NaH (3.636 g, 151.6 mmol). Después de 20 min agitando a temperatura ambiente se añadió 2-bromoacetato de etilo (20.561 g, 134.4 mmol, en 45 mL tetrahidrofurano). La mezcla de reacción fue agitada durante 5 h a temperatura ambiente. Después de diluir con solución saturada de carbonato ácido de sodio (200 mL) la mezcla fue concentrada bajo presión reducida y extraída con acetato de etilo (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con agua (150 mL) y salmuera (150 mL), secada sobre sulfato de magnesio y concentrada al vacío para obtener un compuesto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en

columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1: 1) para dar 2-((5-bromopiridin-2-il)metoxi)acetato de metilo (19.39 g, 84%) como un aceite anaranjado.

**Paso 2**: El 2-((5-bromopiridin-2-il)metoxi)-acetato de metilo (9 g, 34.6 mmol) fue disuelto en etanol (100 mL). Después de la adición en porciones de borohidruro de sodio (3.93 g, 103.9 mmol) la mezcla de reacción fue agitada durante 3 h a temperatura ambiente, diluida con agua (250 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, concentrada bajo presión reducida y purificada por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1: 1) para dar 2-((5-bromopiridin-2-il)metoxi)etanol (5.25 g, 65%) como un aceite amarillo.

**Paso 3**: El 2-((5-Bromopiridin-2-il)metoxi)etanol (5.25 g, 22.6 mmol) fue disuelto en dimetilformamida (40 mL), se le agregaron TBDMSCl (4.432 g, 29.4 mmol) e imidazol (3.08 g, 45.2 mmol). La mezcla fue agitada durante 2 h, diluida con agua (100 mL), extraída con acetato de etilo (3 x 80 mL), secada sobre sulfato de magnesio y purificada por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1: 7) para dar 5-bromo-2-((2-(ter-butildimetilsililoxi)-etoxi)metil)-piridina (7.9 g, 100%) como un aceite amarillo.

**Paso 4** : Síntesis del catalizador C: A una disolución agitada de $Pd(dppf)Cl_2$ en tetrahidrofurano absoluto (15 mL) se añadió gota a gota DPPF (0.4 g, 0.7218 mmol) y n-BuLi (0.9 mL, 1.4 mmol) para dar C como una suspensión anaranjada.

**Paso 4**: El acetato talio (I) (7.6 g, 28.9 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano absoluto (45 mL) y se le añadió C en gas nitrógeno a contraflujo. La mezcla fue calentada a 85°C. 5-Bromo-2-((2-(ter-butildimetilsililoxi)etoxi)-metil)-piridina (4.98 g, 14.4 mmol) fue disuelta en tetrahidrofurano absoluto (15 mL) y añadida gota a gota a la mezcla de reacción y fue agitada durante 2 h a reflujo. La mezcla de reacción fue diluida con agua - acetato de etilo (200 mL 1: 1), filtrada sobre un lecho de celita, extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL), secada sobre sulfato de magnesio y concentrada al vacío. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 1: 2) para dar 2-(6-((2-(ter-butildimetilsililoxi)etoxi)metil)piridin-3-il)propanoato de metilo (4.05 g, 80%) como un aceite amarillo.

**Paso 5**: 2-(6-((2-(ter-butildimetilsililoxi)etoxi)-metil)-piridin-3-il)propanoato metilo (4 g, 11.3 mmol) fue colocado en un matraz de fondo esférico) a 4°C bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota TBAF (13.6 mL, 13.6 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la adición de $SiO_2$ (5 g) el solvente fue eliminado bajo presión reducida y el producto crudo obtenido fue purificado

por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 2: 1) para dar 2-(6-((2-hidroxietoxi)-metil)piridin-3-il)propanoato de metilo (2 g, 74%) como un aceite anaranjado.

**Paso 6:** A 2-(6-((2-hidroxietoxi)metil)piridin-3-il)propanoato () en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió metanol (10 mL) y solución de NaOH 1N (8.3 mL). La mezcla fue agitada durante 1 h a 75 °C, concentrada al vacío y diluida con HCl 2N hasta pH ~ 6.5. La mezcla fue concentrado bajo presión reducida hasta un volumen 2 mL, colocada sobre un intercambiador de cationes activado y purificada por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/metanol 1: 1) para dar ácido 2-(6-((2-hidroxietoxi)metil)piridin-3-il)-propanoico (405 mg, 44%) como un aceite amarillo.

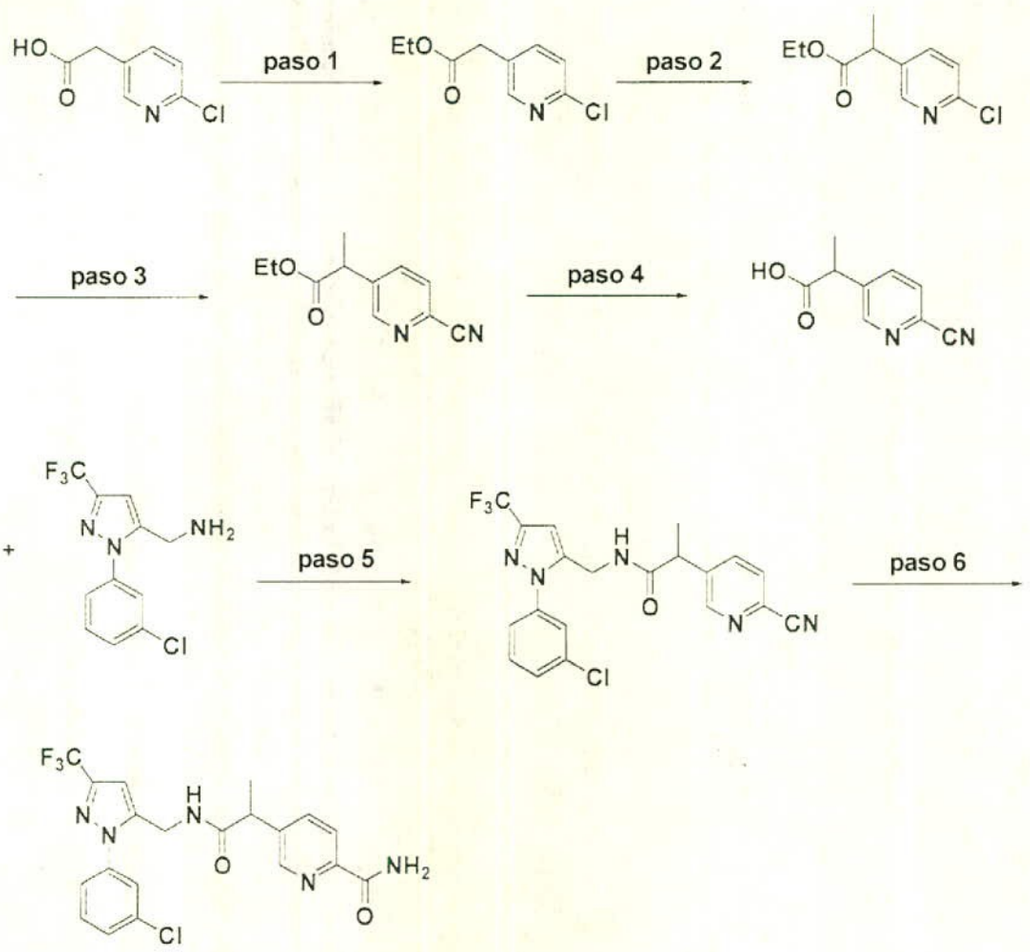
**Paso 7:** A una disolución de ácido 2-(6-((2-hidroxietoxi)metil)piridin-3-il)propanoico (49 mg, 0.221 mmol) en tetrahidrofurano (1.7 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (31 mg, 0.221 mmol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (71 mg, 0.221 mmol), N-etildiisopropilamina (0.113 mL, 0.663 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (60 mg, 0.221 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200,

eluyente: acetato de etilo/metanol 9: 1) para dar N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxi-etoxi)metil)piridin-3-il)propanamida (compuesto ejemplar 53) (94 mg, 88%) puro como un sólido blanco.

El ejemplo 161 puede ser preparado y los ejemplos 30, 51, 129, 142 y 149-151 fueron preparados de manera similar.

**Síntesis del ejemplo 55:**

5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)picolinamida




**compuesto ejemplar 55**

**Paso 1:** A una disolución de ácido 6-cloro-3-piridin acético (1 g, 5.83 mmol) en etanol se añadió ácido sulfúrico (1.6 mL). La mezcla fue sometida a reflujo durante 4 h, entonces enfriada a temperatura ambiente y concentrada. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con una solución saturada de carbonato ácido de sodio. La mezcla resultante fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de etilo (1.1 g, 95%).

**Paso 2**: A una disolución de 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de etilo (1.1 g, 5.51 mmol) en dimetilformamida se añadió lentamente hidruro de sodio (242 mg, 6.06 mmol) a 0 °C, seguido por yodometano (821 mg, 5.79 mmol). La mezcla fue agitada en un mismo grado durante 1 hora, y entonces extinguida con agua. La mezcla resultante fue diluida con acetato de etilo y fue lavada con agua. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de etilo (790 mg, 67%).

**Paso 3**: A una disolución de 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de etilo (790 mg, 3.7 mmol) en dimetilformamida se añadió cianuro de cinc (434 mg, 3.7 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1.28 g, 1.11 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 12 h a 100 °C y entonces enfriada a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través un tapón de celita y concentrada. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con solución de HCl al 10%. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(6-cianopiridin-3-il)propanoato de etilo (420 mg, 56%).

**Paso 4**: A una disolución de 2-(6-cianopiridin-3-il)propanoato de etilo (420 mg, 2.06 mmol) en tetrahidrofurano y agua se añadió hidróxido de litio monohidratado (129 mg, 3.08 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 40 °C y entonces acidificada con solución de HCl al 10%. La mezcla

fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el ácido 2-(6-cianopiridin-3-il)propanoico deseado (330 mg, 94%).

**Paso 5:** A una disolución de ácido 2-(6-cianopiridin-3-il)propanoico (330 mg, 1.87 mmol) en acetonitrilo se añadió 1-hidroxibenzotriazol (380 mg, 2.81 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (537 mg, 2.81 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (543 mg, 1.97 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua y fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-cianopiridin-3-il)propanamida pura (440 mg, 54%).

**Paso 6:** El material inicial N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-ciano-piridin-3-il)propanamida (200 mg, 0.46 mmol) fue disuelto en ácido sulfúrico(2 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 60 °C y entonces enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua de hielo y neutralizada (pH = 7) con Solución de NaOH 2N. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-

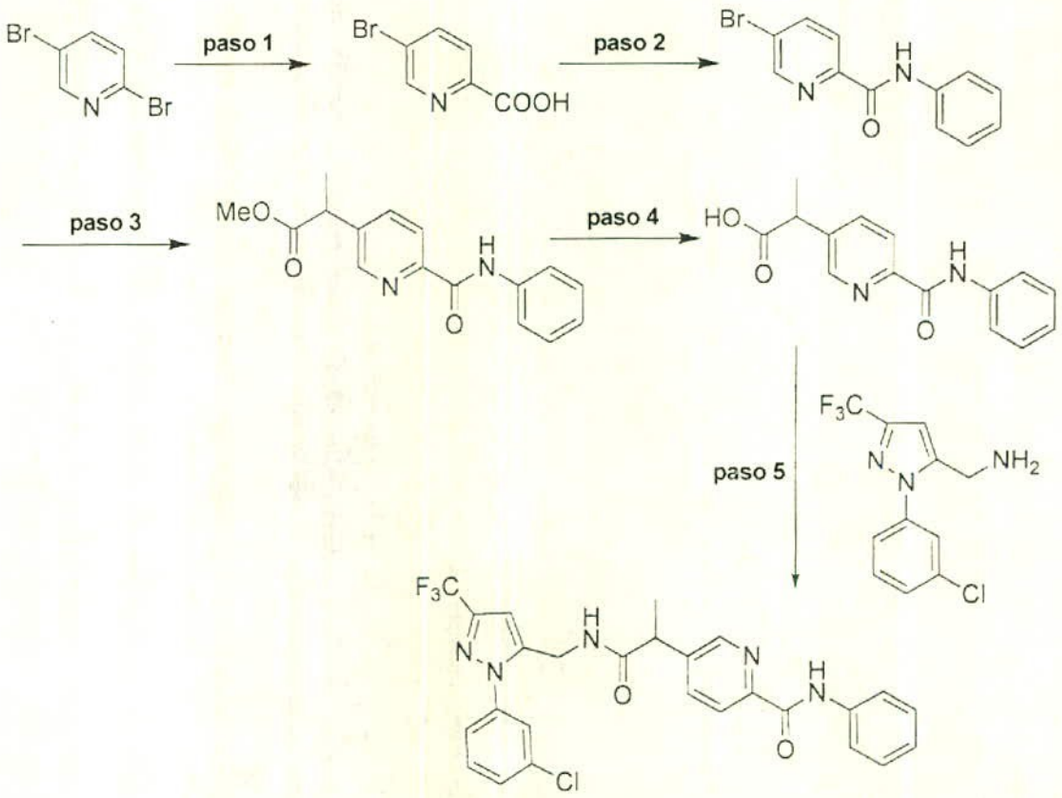
oxopropan-2-il)picolinamida pura (compuesto ejemplar 55) (85 mg, 41%).

$^1$H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, 1H, J = 2.01 Hz, piridina -H), 8.10 (d, 1H, J = 7.86 Hz, piridina -H), 7.80 (s amplio, NH), 7.75 (dd, 1H, J = 8.04, 2.19 Hz, piridina -H), 7.36 (m, 4H, Ar-H), 6.52 (s, 1H, pirazol-H), 5.88 (m, NH), 5.64 (s amplio, NH), 4.52 (m, 2H, Ar-$CH_2$), 3.59 (cuarteto, 1H, J = 7.14 Hz, amida-CH), 1.53 (d, 3H, J = 7.14 Hz, amida-$CH_3$).

El ejemplo 56 fue preparado en una forma similar.

**Síntesis del ejemplo 57:**

5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilpicolinamida




**compuesto ejemplar 57**

**Paso 1:** Se enfrió tolueno (114 mL) a -78°C, se añadió gota a gotan-BuLi (79.7 mL, 127 mmol) a la misma temperatura seguido por 2,5-dibromopiridina (30 g, 120 mmol) en tolueno (60 mL) y agitada durante 2 h. Dióxido de carbono gaseoso seco se burbujeó a través de la mezcla de reacción durante 1 h a -78 °C. El progreso de la reacción fue verificado por CCF. Tras la conclusión de la reacción, el contenido de la reacción fue calentado a temperatura ambiente y el tolueno fue destilado bajo presión reducida. Entonces se añadió agua (200 mL) a la mezcla de reacción y se filtró sobre un lecho de celita. El filtrado fue acidificado con solución diluida de HCL, el sólido que precipitó fue filtrado y secado sobre sulfato de sodio para dar ácido 5-

bromopicolínico (12 g, rendimiento del 47%) como un sólido color marrón

**Paso 2**: Ácido 5-Bromopicolínico (8 g, 30 mmol) fue colocado en tetrahidrofurano (80 mL) en un matraz de 250 mL. Entonces fueron añadidos anilina (4.44 g, 47 mmol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (15.33 g, 47 mmol), trietilamina (6.43 g, 63.6 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción total se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. Tras la conclusión de la reacción, el tetrahidrofurano fue destilado completamente. Se añadió agua (100 mL) a la mezcla de reacción y se basificó con solución saturada de carbonato de sodio y fue extraída con acetato de etilo (2 × 50 mL). La fase orgánica fue concentrado bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 2% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 5-bromo-N-fenilpicolinamida (7.27 g, 72%) como un sólido blanco.

**Paso 3**: Se burbujearon 5-Bromo-N-fenilpicolinamida (7.2 g, 26 mmol), 2-cloropropionate de metilo (9.64 g, 79 mmol) en dimetilformamida (109 mL) con nitrógeno gaseoso durante 10 min. Se añadió manganeso (2.89 g, 50 mmol) y la mezcla de reacción fue burbujeada con nitrógeno gaseoso durante otros 10 min. $NiBr_2$ bipy (0.97 g, 1.8 mmol) se añadió y se burbujeó además con nitrógeno gaseoso durante 10 min. Entonces se añadió una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético a la mezcla de reacción y fue agitada durante 30 min. Tras la conclusión de la reacción, el contenido de la reacción diluido con agua y filtrado sobre un lecho de celita. El filtrado fue extraído con acetato de

etilo (3 × 50 mL) y la fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 5% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 2-(6-(fenilcarbamoil)piridin-3-il)propanoato de metilo (1.5 g, 20%) como un sólido blanco.

**Paso 4**: A metilo 2-(6-(*fenil*carbamoil)piridin-3-il)propanoato (1.8 g, 6 mmol) en tetrahidrofurano (18 mL) y agua (18 mL) se añadió hidróxido de litio monohidratado (0.3 g, 12 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Tras la conclusión de la reacción, el tetrahidrofurano fue destilado completamente. Entonces se añadió acetato de etilo (100 mL), seguido por separación de la fase acuosa, acidificación con disolución de HCl 6N (5 mL) y extracción con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida para dar ácido 2-(6-(*fenil*carbamoil)piridin-3-il)propanoico (1.65 g, 96%) como un sólido blanco.

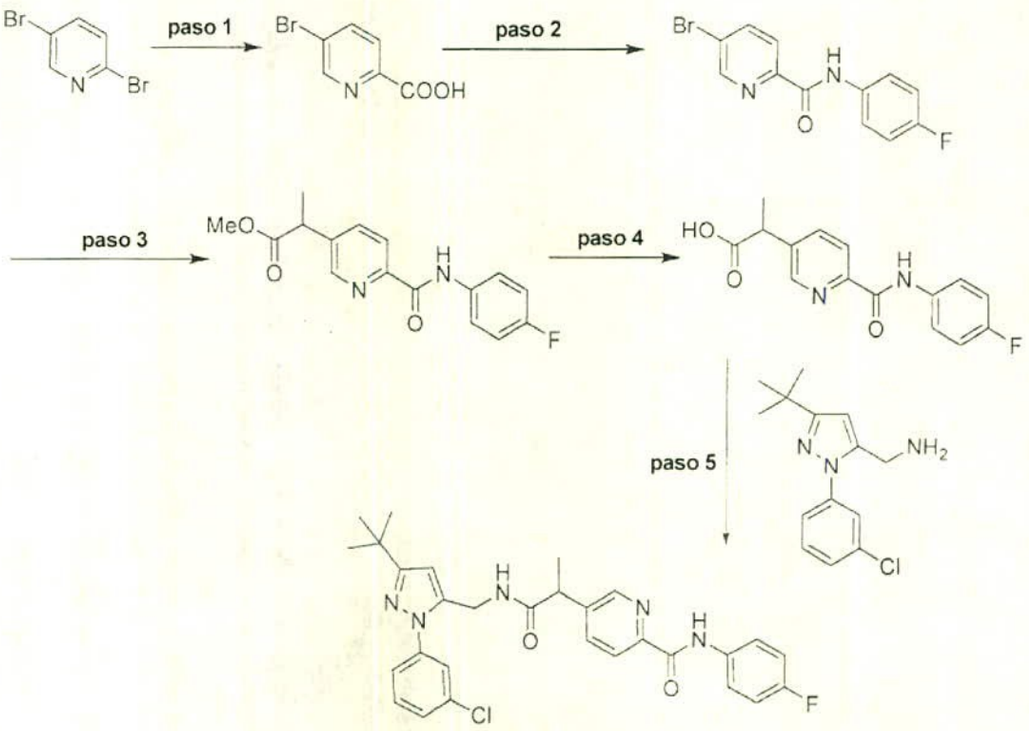
**Paso 5**: En un matraz de fondo esférico fue colocado ácido 2-(6-(fenilcarbamoil)piridin-3-il)propanoico (61 mg,0.228 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y fueron añadidos diclorometano (1.3 mL) y 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (47 mL, 0.355 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Seguido por la adición de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metanamina (50 mg, 0.182 mmol) y trietilamina (107 mL, 0.637 mmol) la mezcla de reacción se dejó agitar durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (10 mL), lavada con solución saturada de carbonato de sodio (2

x 10 mL). Las fases acuosas fueron extraídas con diclorometano (2 x 10 mL), combinadas, secadas sobre sulfato de sodio y filtrados. El solvente fue evaporado y finalmente purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1: 2) para dar 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilpicolinamida (compuesto ejemplar 57) (12 mg, 33%) como un sólido blanco mate.

Los ejemplos 58, 59 y 61 fueron preparados de manera similar.

**Síntesis del ejemplo 60:**

5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorofenil)picolin-amida




**Paso 1:** Como se describió para el ejemplo 57.

**Paso 2:** Ácido 5-bromopicolínico (7.5 g, 30 mmol) y 4-fluoro anilina (4.97 g, 40 mol) fueron disueltos en tetrahidrofurano (75 mL). Entonces fueron agregados tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (14.37 g, 40 mmol), trietilamina (6.02 g, 50 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción fue verificado por CCF, tras la conclusión de la reacción, el tetrahidrofurano fue destilado bajo presión reducida y entonces se añadió solución de carbonato de sodio a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, concentradas bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en

columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 2% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 5-bromo-N-(4-fluorofenil)picolinamida (7 g, 67%) como un sólido color amarillo.

**Paso 3:** 5-Bromo-N-(4-fluorofenil)picolinamida (7 g, 23.8 mmol), metilo 2-cloropropanoato (8.7 g, 71 mmol) fueron disueltos en dimetilformamida (105 mL) en un matraz de fondo esférico y burbujeados con nitrógeno gaseoso durante 30 min. Se añadió manganeso (2.61 g, 47.6 mmol) a la mezcla de reacción y se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante 30 min. Se añadió $NiBr_2$ (0.97 g, 1.8 mmol) y se burbujeó con nitrógeno gaseoso durante otros 15 min. Entonces se añadió una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético y se agitó durante 30 min. El progreso de la reacción fue verificado por CCF, tras la conclusión de la reacción, el contenido de la reacción fue diluido con agua y filtrado sobre un lecho de celita. El filtrado fue extraído con acetato de etilo (3 × 50 mL) y la fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 5% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 2-(6-(4-fluoro*fenil*carbamoil)piridin-3-il)propanoato de metilo (1.5 g, 22%) como un sólido blanco.

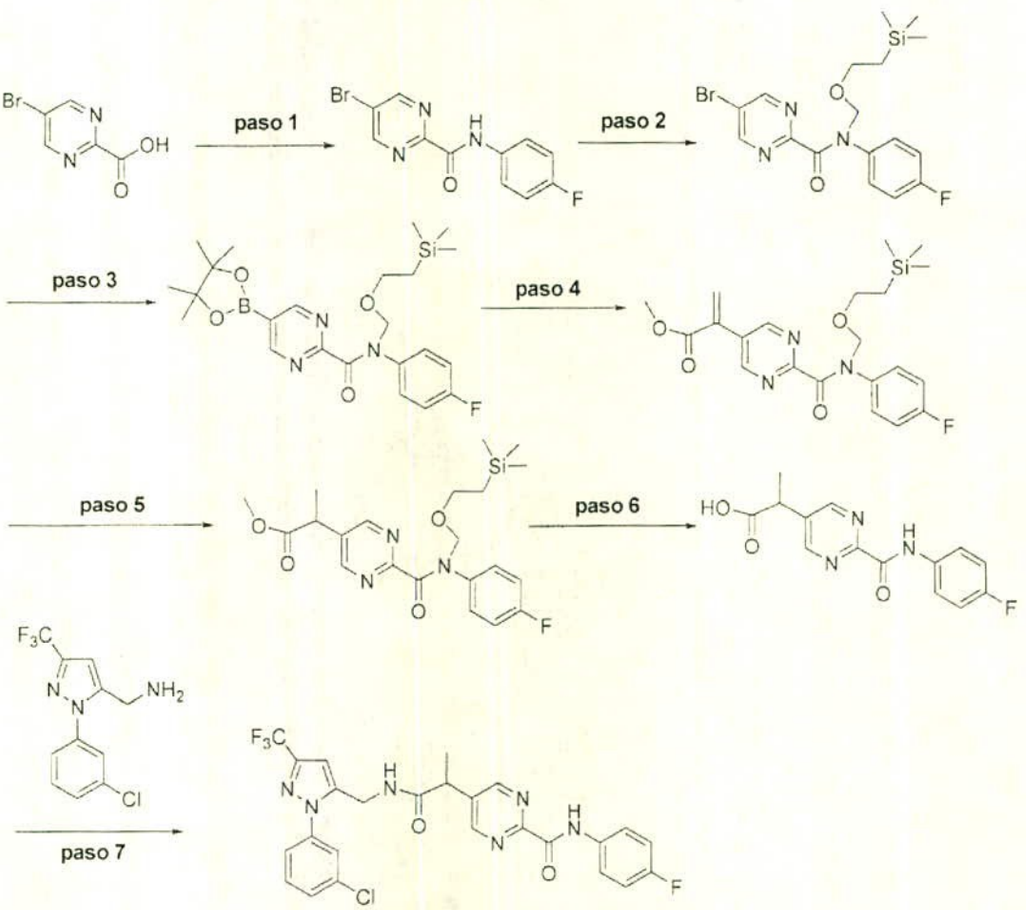
**Paso 4:** 2-(6-(4-fluorofenil-carbamoil)piridin-3-il)propanoato de metilo (1.8 g, 6 mmol) fue mezclado con tetrahidrofurano (10 mL) en un matraz de fondo esférico. Entonces fueron añadidos agua (10 mL) e hidróxido de litio (0.302 g, 12 mmol). La mezcla de reacción fue dejada durante

1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción fue verificado por CCF, tras la conclusión de la reacción, el tetrahidrofurano fue destilado. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 20 mL), acidificada con solución diluida de HCL (20 mL) y extraída con acetato de etilo (2 × 25 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida para dar el ácido 2-(6-(4-fluorofenilcarbamoil)-piridin-3-il)propanoico requerido (1.5 g, 88%) como un sólido blanco.

**Paso 5:** A una disolución de ácido 2,2-(6-(4-fluorofenilcarbamoil)piridin-3-il)propanoico (59 mg, 0.208 mmol) en tetrahidrofurano (1.6 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0.208 mmol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (67 mg, 0.208 mmol), trietilamina (0.07 mL, 0.416 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (55 mg, 0.208 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 1: 1) para dar 5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorofenil)picolinamida pura (compuesto ejemplar 60) (83 mg, 75%).

**Síntesis del ejemplo 63:**

5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-carboxamida




compuesto ejemplar 63

**Paso 1**: Ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (5 g, 24.63 mmol) fue disuelto en benceno (50 mL) y se añadió cloruro de tionilo (5.63 mL, 73.89 mmol) a este en un matraz de fondo esférico 250 mL. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 2 h a 100 °C. Después de eso el cloruro de tionilo y el benceno fueron eliminados bajo presión reducida. El agua fue removida produciendo un azeótropo usando benceno. El residuo fue disuelto en diclorometano (100 mL) y este se

añadió a una disolución de 4-fluoroanilina (2.68 g, 24.13 mmol) en diclorometano (100 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante 16 h a temperatura ambiente. Después del consumo total del material inicial, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (50 mL) y fue lavada con agua (2 x 100 mL) seguido por disolución de bicarbonato de sodio(2 x 100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrado bajo presión reducida. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 20% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 5-bromo-N-(4-fluoro*fenil*)pirimidin-2-carboxamida (5.6 g, 78%).

**Paso 2**: Hidruro de sodio (60%, 872 mg, 21.81 mmol) fue mezclado con dimentilformamida seca (25 mL) en un matraz de fondo esférico de 250 mL de dos bocas y bajo atmósfera de nitrógeno. A la suspensión de hidruro de sodio en solución de dimetilformamida se añadió 5-bromo-N-(4-fluorofenil)pirimidin-2-carboxamida (5.4 g, 18.24 mmol) en dimentilformamida seca (30 mL) a -5 °C. La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de eso se añadió a esta gota a gota cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4.52 g, 27.36 mmol) manteniendo la temperatura. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Después del consumo total del material inicial, la mezcla de reacción fue elaborada con disolución de cloruro de amonio (150 mL) y extraída con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. El compuesto crudo fue purificado por

cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 20% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 5-bromo-N-(4-fluorofenil)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirimidin-2-carboxamida (6.5 g, 84%).

**Paso 3:** 5-bromo-N-(4-fluoro*fenil*)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirimidin-2-carboxamida (7.5 g, 17.59 mmol) fue disuelta en 1,4-dioxano (86 mL) y se añadió a esta 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-Bi-(1,3,2-dioxaborolane) (4.7g, 18.47 mmol) seguido por acetato de potasio (5.2 g, 52.77 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante 5 minutos y se añadió a esta $Pd(dppf)_2Cl_2$ (644 mg, 0.87 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 16 h. Después del consumo total del material inicial la mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo N-(4-fluoro*fenil*)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-pirimidin-2-carboxamida fue usado para el siguiente paso sin purificación (9.0 g, crudo).

**Paso 4:** N-(4-Fluoro*fenil*)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-((2-(tri-metilsilil)etoxi)metil)-pirimidin-2-carboxamida (8.3 g, 17.59 mmol) fue disuelta en tolueno (83 mL) y se añadió a esta 2-(trifluorometilsulfoniloxi)acrilato de metilo (4.94 g, 21.12 mmol) seguido por una disolución de carbonato de sodio 2M

(35. mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de eso se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1.02 g, 0.87 mmol) a esta. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 16 h. Después del consumo total del material inicial la mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (malla 100-200 gel de sílice, eluyente: 10% de acetato de etilo en n-hexano) para dar 2-(2-((4-fluorofenil)((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-carbamoil)pirimidin-5-il)-acrilato de metilo (5 g, 67%).

**Paso 5:** 2-(2-((4-fluorofenil)((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-pirimidin-5-il)-acrilato de metilo (5.0 g) fue disuelto en acetato de etilo (50 mL) en a 500 mL reactor de Parr y se añadió a este 10% de Pd/C (500 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. El recipiente fue equipado con un aparato de Parr bajo presión de hidrógeno de 50 psi. Después de 2 h la CCF mostró e consumo total del material inicial. El catalizador fue filtrado a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 2-(2-((4-fluorofenil)((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)pirimidin-5-il)-propanoato de metilo (5 g, cuantitativo).

**Paso 6:** 2-(2-((4-fluoro*fenil*)((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)-pirimidin-5-il)-propanoato **de** metilo (3.0 g, 6.92 mmol) fue disuelto en etanol (87 mL) y se añadió a este HCl 6N (87 mL). La mezcla de reacción fue sometida

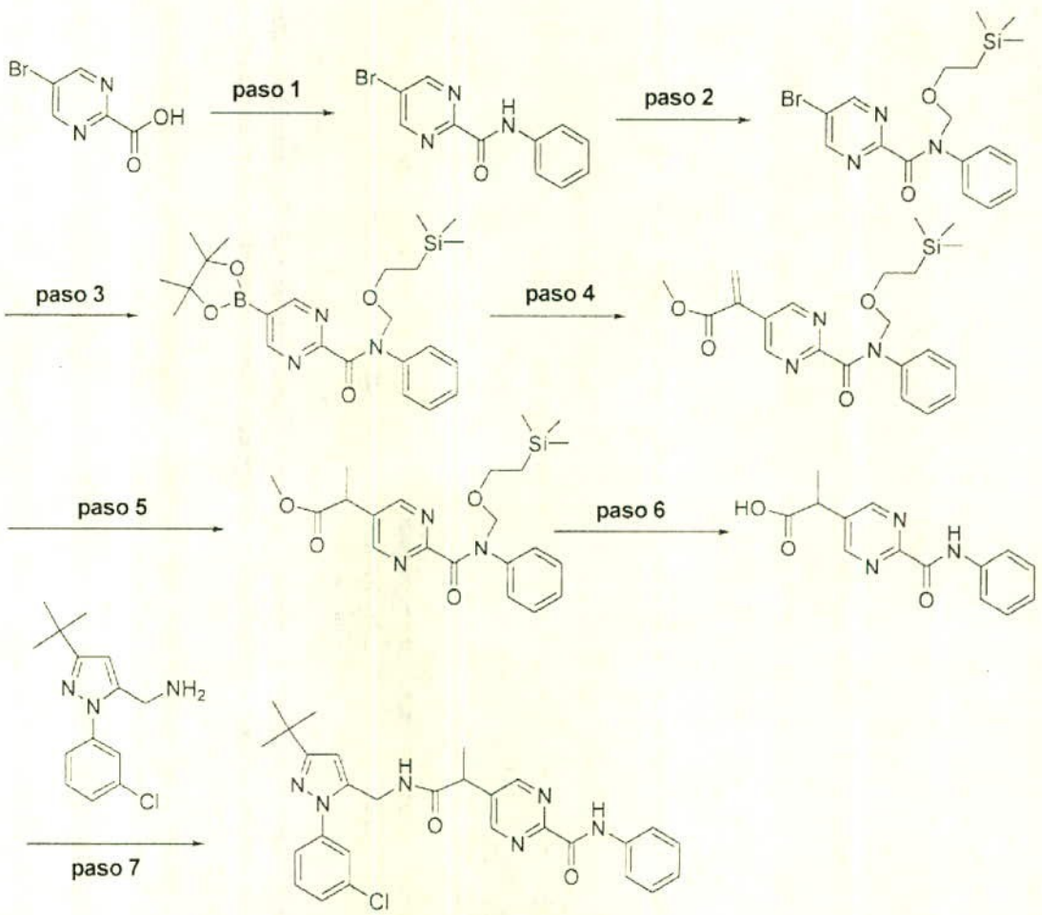
a reflujo durante 2 h a 90 °C. Después la conversión completa del material inicial, el etanol fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue diluido con agua y basificado con solución de carbonato de sodio. La fase acuosa fue lavada con acetato de etilo. Después de eso la fase acuosa fue acidificada con HCl 6N y extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el ácido 2-(2-(4-fluoro*fenil*carbamoil)pirimidin-5-il)propanoico puro (700 mg, 35%).

$^1$H RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 12.82 (1H, s), 10.80 (1H, s), 8.94 (2H, s), 7.91-7.88 (2H, m), 7.20 (2H, t), 3.96 (1H, c), 1.52 (3H, d); LCMS (M+H): 290; HPLC: 97.71%

**Paso 7**: A una disolución, con agitación, de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (0.06 g, 0.218 mmol) y ácido 2-(2-(4-fluorofenilcarbamoil)pirimidin-5-il)propanoico (0.063 g, 0.218 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.029 mL, 0.218 mmol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0.07 g, 0.218 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.074 mL, 0.436 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 48 h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/éter dietílico 2: 1) para dar 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)pirimidin-2-carboxamida (compuesto ejemplar 63) (39 mg, 33%).

Los ejemplos 62, 64, 66 y 67 fueron preparados de manera similar.

**Síntesis del ejemplo 65:**




**compuesto ejemplar 65**

5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilpirimidin-2-carboxamid

**Paso 1:** Ácido 5-bromopirimidin-2-carboxílico (5.22 g, 24.63 mmol) fue disuelto en benceno (100 mL) y se añadió a este cloruro de tionilo (5.4 mL, 73.89 mmol) en un matraz de fondo esférico de 250 mL. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 2 h a 100 °C. Después de eso el cloruro de tionilo y el benceno fueron eliminados bajo presión reducida. El agua fue removida produciendo un azeótropo usando benceno.

El residuo fue disuelto en diclorometano (100 mL) y a este ase añadió una solución de anilina (2.27 g, 24.42 mmol) en diclorometano (100 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante 16 h a temperatura ambiente. Después del consumo total del material inicial, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (50 mL) y fue lavada con agua (2 × 100 mL) seguido por disolución de bicarbonato de sodio (2 × 100 mL) y salmuera (100 mL). La faseorgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 20% de acetato de etilo en n-hexano) para obtener 5-bromo-N-fenilpirimidin-2-carboxamida (5.5 g, 77%).

**Paso 2**: Hidruro de sodio (950 mg, 23.91 mmol) fue colocado en un matraz de fondo esférico de 250 mL de dos bocas y se añadió a este dimentilformamida seca (20 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. A la suspensión de hidruro de sodio en dimetilformamida se añadió una solución de 5-bromo-N-fenilpirimidin-2-carboxamida (5.5 g, 19.92 mmol) en dimentilformamida seca (40 mL) a -5 °C. La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de eso se añadió gota a gota a esta cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (4.98 g, 29.89 mmol) manteniendo la temperatura. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Después del consumo total del material inicial la mezcla de reacción fue elaborada con solución de cloruro de amonio (150 mL) y extraída con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. El

compuesto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 20% de acetato de etilo en n-hexano) para dar la 5-bromo-N-fenil-N-((2-(trimetil-silil)etoxi)metil)pirimidin-2-carboxamida pura (7.2 g, 90%).

**Paso 3:** 5-bromo-N-*fenil*-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirimidin-2-carboxamida (6.5 g, 15.92 mmol) fue disuelto en 1,4-dioxano (80 mL) y se añadió a esta 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolane) (4.24 g, 16.7 mmol) seguido por acetato de potasio (4.68 g, 47.76 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante 5 minutos y se añadió a esta $Pd(dppf)Cl_2$ (582 mg, 0.79 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 16 h. Después del consumo total del material inicial la mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo N-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)pirimidin-2-carboxamida fue usado para el siguiente paso sin purificación (8.0 g, crudo).

**Paso 4:** N-fenil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-((2-(trimetilsilil)-etoxi)-metil)pirimidin-2-carboxamida (7.3 g, 16.04 mmol) fue disuelta en tolueno (73 mL) y se añadió a esta 2-(trifluorometilsulfoniloxi)acrilato de metilo (4.5 g, 19.25 mmol) seguido por solución de carbonato de sodio 2M (32 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de eso se

añadió a este tetrakis( trifenilfosfina) de paladio (927 mg, 0.80 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 16 h. Después del consumo total del material inicial la mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: 10% de acetato de etilo en n-hexano) para dar el 2-(2-(fenil((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)carbamoil)pirimidin-5-il)acrilato de metilo puro (4.3 g, 65%).

**Paso 5:** 2-(2-(*fenil*((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)carbamoil)pirimidin-5-il)-acrilato de metilo (4.3 g) fue disuelto en acetato de etilo (43 mL) en reactor de Parr de 250 mL y se añadió a este 10% de Pd/C (430 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. El recipiente fue equipado con un aparato de Parr bajo presión de hidrógeno de 50 psi. Después de 2 h la CCF mostró e consumo total del material inicial. El catalizador fue filtrado a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 2-(2-(*fenil*((2-(trimetil-silil)etoxi)-metil)carbamoil)pirimidin-5-il)propanoato de metilo (4.0 g, 93%)

**Paso 6:** 2-(2-(*fenil*((2-(trimetil-silil)etoxi)metil)carbamoil)pirimidin-5-il)propanoato de metilo (2.5 g, 6.0 mmol) fue disuelto en etanol (75.6 mL) y se añadió a este HCl 6N (75.6 mL). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 2 h a 90 °C. Después la conversión completa del material inicial el etanol fue evaporado bajo

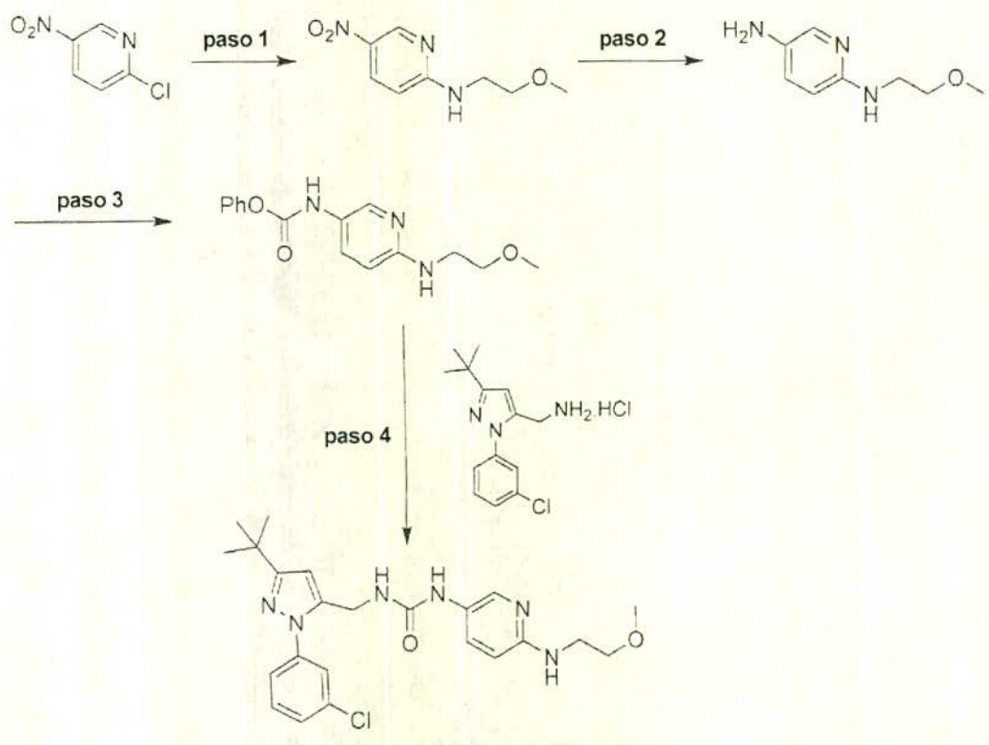
presión reducida y el residuo fue diluido con agua y basificado con solución de carbonato de sodio. La fase acuosa fue lavada con acetato de etilo. Después de eso la fase acuosa fue acidificada con HCl 6N y extraída con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida para dar ácido 2-(2-(*fenil*carbamoil)pirimidin-5-il)-propanoico puro (750 mg, 47%).

$^1$H RMN (DMSO-$d_6$, 400 MHz): δ 12.87(1H, s), δ 10.70(1H, s), δ 8.97(2H, s), δ 7.86(2H, d), δ 7.37(2H, t), δ 7.13(1H, t), δ 3.97(1H, c), δ 1.52(3H, d); LCMS (M+H): 272.0; HPLC: 95.02%

**Paso 7**: A una disolución agitada de (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (0.057 g, 0.221 mmol) y ácido 2-(2-(fenilcarbamoil)pirimidin-5-il)-propanoico (0.06 g, 0.221 mmol) en tetrahidrofurano (1.7 mL) se añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0.029 mL, 0.221 mmol), tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0.071 g, 0.221 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.075 mL, 0.442 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 36 h. La mezcla de reacción fue concentrado bajo presión reducida y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/ciclohexano 5: 1) para dar 5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilpirimidin-2-carboxamida (compuesto ejemplar 65) (118 mg, 99%).

**Síntesis del ejemplo 68:**

1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)urea



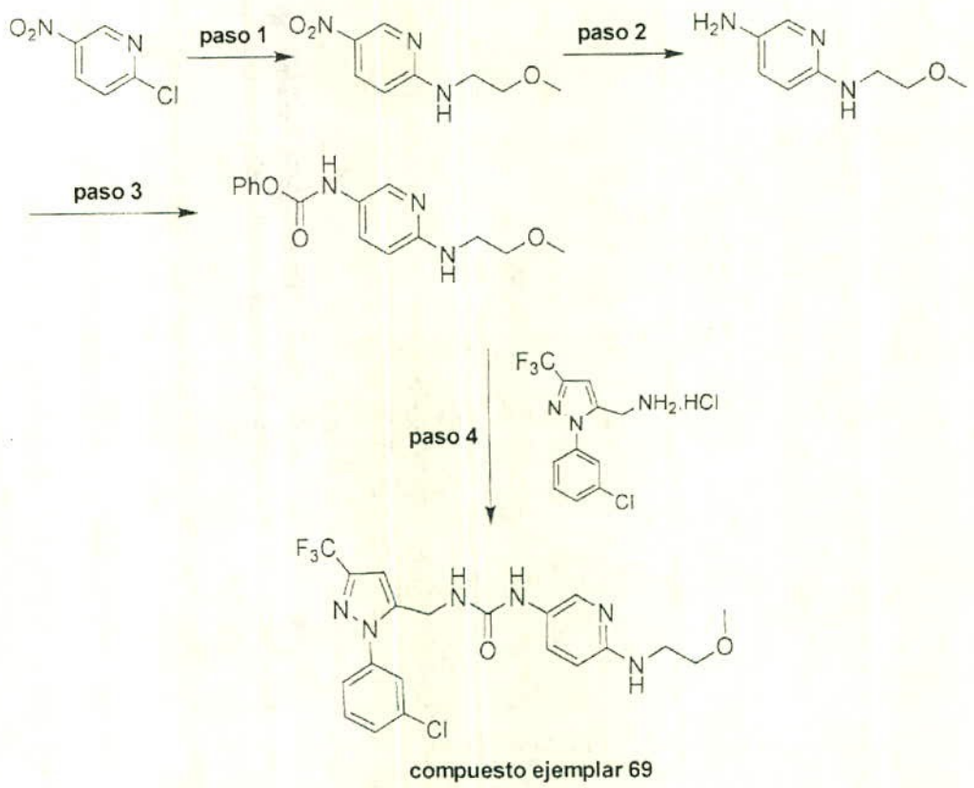

compuesto ejemplar 68

**Paso 1 - 3:** Como se describió para el ejemplo 69.

**Paso 4:** A una disolución agitada de (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (105 mg, 0.398 mmol) en acetonitrilo (9 mL) se añadió trietilamina (0.22 mL, 1.592 mmol) seguido por 6-(2-metoxietilamino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (116 mg, 0.406 mmol) a temperatura ambiente y fue agitada a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y el sólido obtenido fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo) para dar 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietil-amino)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 68) (178 mg, 98%) como un sólido ámbar.

**Síntesis del ejemplo 69:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 69

**Paso 1:** 2-cloro-5-nitropiridina (4.0 g) fue agitada con 2-metoxietilamina (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL), lavada con salmuera (20 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue lavado con n-pentano (25 mL) para obtener N-(2-metoxietil)-5-nitropiridin-2-amina (4.8 g, 87%) como un sólido amarillo.

**Paso 2:** A una disolución agitada de N-(2-metoxietil)-5-nitropiridin-2-amina (4.8 g, 22.84 mmol) en

acetato de etilo (50 mL) se añadió 10% de Pd/C (550 mg), entonces se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción fue pasada a través celita y evaporada bajo presión reducida. El residuo así obtenido fue lavado con pentano (20 mL) para obtener N2-(2-metoxietil)piridin-2,5-diamina (3.51 g, 87%).

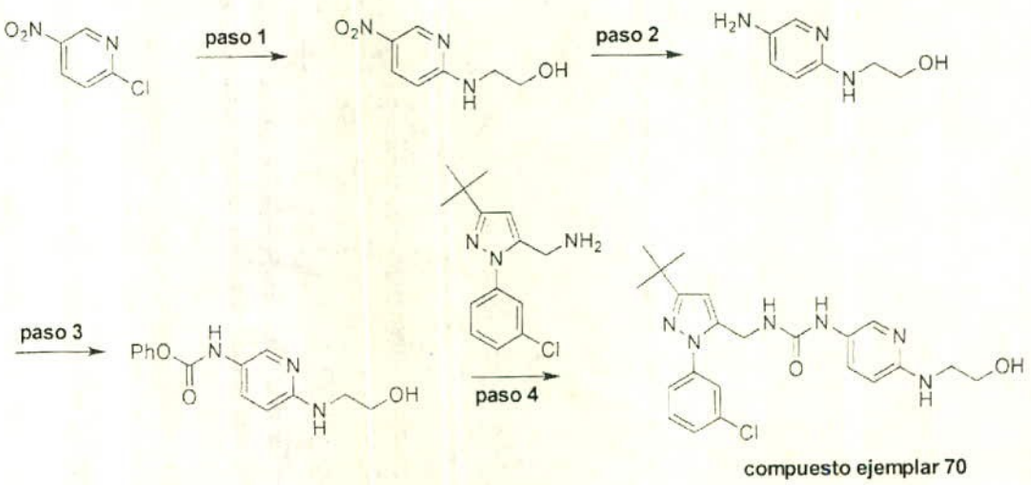
**Paso 3:** A una disolución agitada de N2-(2-metoxietil)piridin-2,5-diamina (3.8 g, 22.75 mmol) en acetona (35 mL) se añadió piridina (5.5 mL, 68.25 mmol) seguido por cloroformiato de fenilo (3.2 mL, 25.025 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente fue evaporado y el residuo obtenido fue disuelto en acetato de etilo (150 mL) y lavado con agua (50 mL), salmuera (50 mL), secado sobre sulfato de sodio y evaporado, el residuo fue purificado (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: metanol/cloroformo 1: 99) para obtener 6-(2-metoxietilamino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (3.1 g, 47%) como un sólido blanco.

**Paso 4:** A una disolución agitada de clorhidrato de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (217 mg, 0.696 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (0.3 mL, 2.088 mmol) seguido por 6-(2-metoxietilamino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (200 mg, 0.696 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (15 mL) y fue lavada con agua (10 mL), salmuera (5 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada. El residuo fue purificado y lavado con éter (5 mL) y diclorometano (10 mL) para obtener

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 69) (132 mg, 40%) como un sólido blanco mate.

**Síntesis del ejemplo 70:**

1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea




**Paso 1:** 2-cloro-5-nitropiridina (4.0 g) fue agitada con 2-aminoetanol (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL), lavada con salmuera (20 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue lavado con n-pentano (25 mL) para obtener 2-(5-nitropiridin-2-ilamino)etanol (4.16 g, 91 %) como un sólido amarillo.

**Paso 2:** A una disolución agitada de 2-(5-nitropiridin-2-ilamino)etanol (4.0g, 21.85 mmol, 1 eq) en

tetrahidrofurano (50 mL) fue añadido 10% de Pd/C (600 mg) y fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h bajo presión de un globo de $H_2$ gaseoso. La mezcla de reacción fue pasada a través de celita, evaporada y el residuo obtenido fue lavado con éter dietílico (20 mL) para obtener 2-(5-aminopiridin-2-ilamino)etanol (3.02 g, 90 %).

**Paso 3**: A una disolución de 2-(5-aminopiridin-2-ilamino)etanol (3.0 g, 19.60 mmol, 1eq) agitada con acetona (35 mL) fue añadida piridina (4.7 mL, 58.82 mmol, 3 eq) seguida por cloroformiato de fenilo (2.7 mL, 21.56 mmol, 1.1 eq) at 0°C y fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente fue evaporado y el residuo obtenido fue disuelto en acetato de etilo (150 mL) y lavado con agua (50 mL), salmuera (50 mL) secado sobre sulfato de sodio, evaporado y el residuo fue purificado (alúmina neutra, metanol/triclorometano (1:49) como eluyentes) para obtener 6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-ilcarbamato (0.80 g, 19 %) de fenilo como un sólido rosa.

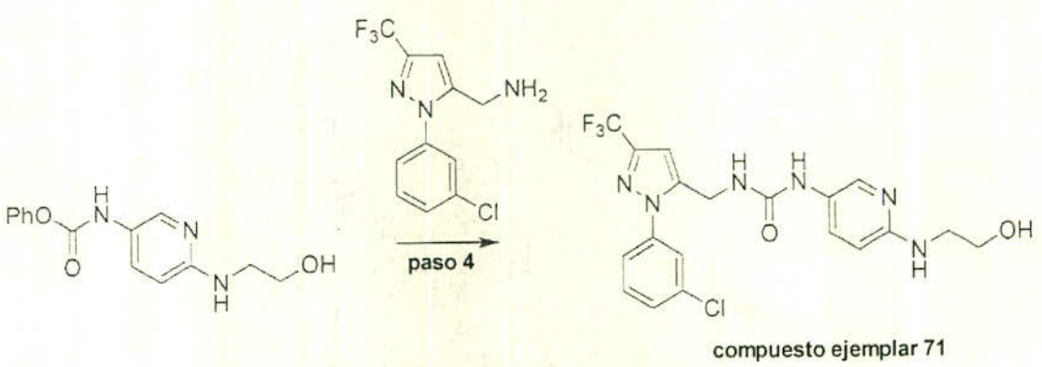
**Paso 4**: A una disolución agitada de (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (105 mg, 0.398 mmol, 1.0 eq) en acetonitrilo (9 mL) fue añadida trietilamina (0.220 mL, 1.59 mmol, 4.0 eq) seguida por 6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (111 mg, 0.406 mmol, 1.02 eq) y fue agitada durante 16 h a reflujo. La mezcla de reacción fue concentrada bajo vacío y el residuo purificado (cromatografía en columna, gel de sílice, acetato de etilo/metanol (4:1) como eluyente) para obtener 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(6-(2-

hidroxietilamino)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 70) (125 mg, 71 %).

Los ejemplos 72, 78, 80, 81 y 154-158 fueron preparados de manera similar. Los ejemplos 73-77 y 82-86 pueden ser preparados de manera similar.

**Síntesis del ejemplo 71:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea



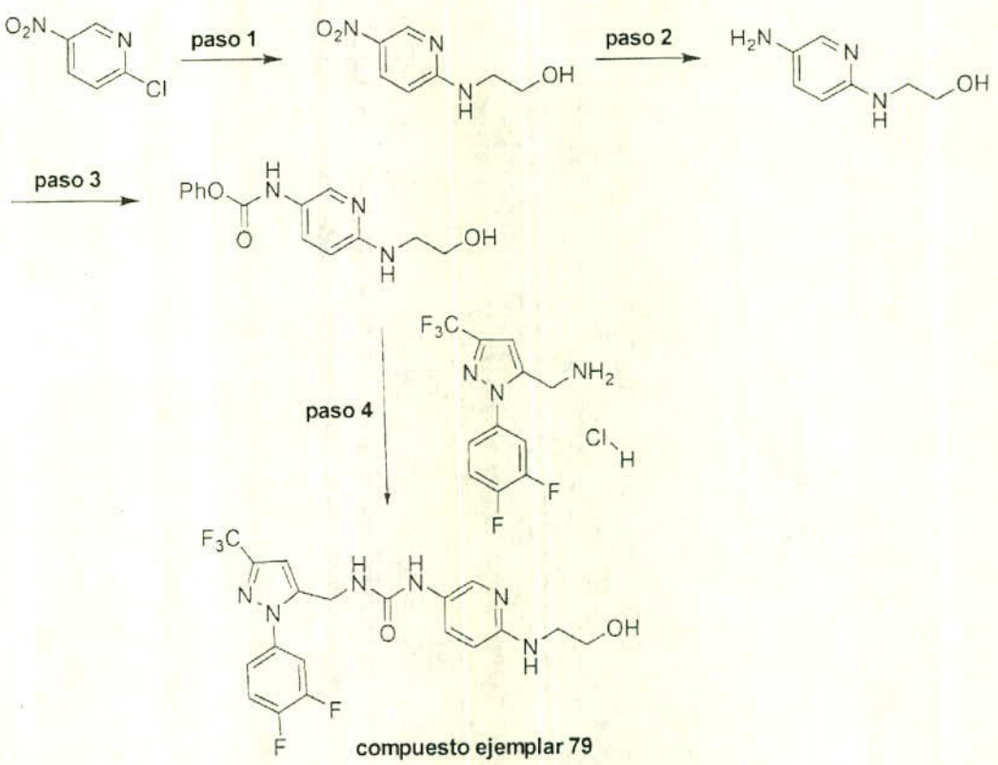

compuesto ejemplar 71

**Pasos 1 - 3:** véase el compuesto ejemplar 70.

**Paso 4:** A una disolución agitada de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (100 mg, 0.318 mmol, 1.0 eq) in diclorometano (2.0 mL) fue añadida trietilamina (0.13 mL, 0.95 mmol, 3.0 eq) seguida por 6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (87 mg, 0.318 mmol, 1.0 eq) a temperatura ambiente y fue agitada durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (5 mL) y extraída con acetato de etilo (10 mL), lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio y evaporada. El residuo fue purificado lavando con éter (5 mL), diclorometano

(10 mL) para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxi-etilamino)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 71) (77.7 mg, 54 %) como un sólido rosa pálido.

**Síntesis del ejemplo 79:** 1-((1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea




**Paso 1:** 2-cloro-5-nitropiridina (4.0 g) fue agitada con 2-aminoetanol (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL), lavada con salmuera (20 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue lavado con n-pentano (25 mL) para obtener 2-(5-nitropiridin-2-ilamino)etanol (4.16 g, 91%) como un sólido amarillo).

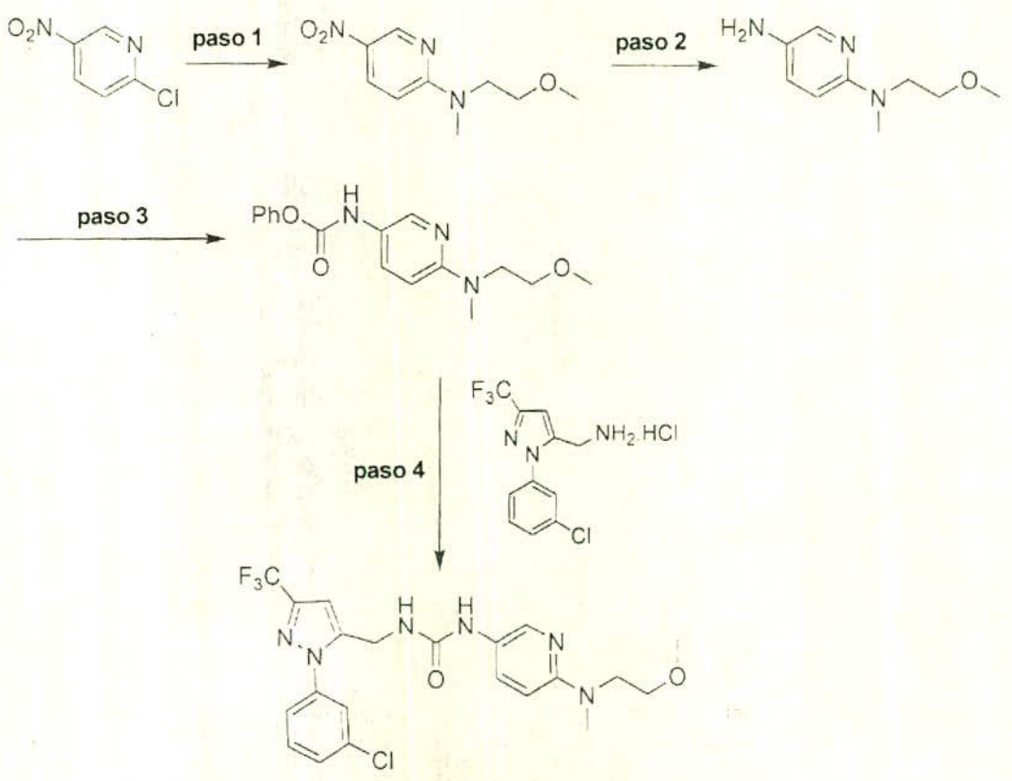
**Paso 2:** A una disolución agitada de 2-(5-nitropiridin-2-ilamino)etanol (4.0g, 21.85 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió 10% de Pd/C (600 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h balo la presión de un globo de hidrógeno gaseoso. La mezcla de reacción fue pasada a través celita, evaporada y el residuo obtenido fue lavado con éter dietílico (20 mL) para obtener 2-(5-aminopiridin-2-ilamino)etanol (3.02 g, 90%).

**Paso 3:** A una disolución agitada de acetona (35 mL) en 2-(5-aminopiridin-2-ilamino)etanol (3.0 g, 19.60 mmol) se añadió piridina (4.7 mL, 58.82 mmol) seguido por cloroformiato de fenilo (2.7 mL, 21.56 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente fue evaporado y el residuo obtenido fue disuelto en acetato de etilo (150 mL) y fue lavado con agua (50 mL), salmuera (50 mL), secado sobre sulfato de sodio y evaporado, el residuo fue purificado (alúmina neutra, eluyente: metanol/cloroformo 1: 49) para obtener 6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (0.8 g, 19%) como un sólido rosa.

**Paso 4:** A una disolución agitada de clorhidrato de (1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (53 mg, 0.170 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió trietilamina (0.084 mL, 0.493 mmol) seguido por 6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (49 mg, 0.182 mmol) a 150 °C y se agitó durante 1.5 h bajo condiciones de microondas (7 barias). La mezcla de reacción concentrada fue purificada por cromatografía en columna (gel

de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/metanol 10: 1) para obtener 1-((1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 79) (46 mg, 59%) como un sólido blanco.

**Síntesis del ejemplo 89:** 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-metoxi-etil)(metil)amino)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 89

**Paso 1:** 2-cloro-5-nitropiridina (3.0 g) fue agitada con 2-metoxietilmetilamina (10 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 150 mL), lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y concentrada para obtener N-(2-metoxietil)-N-metil-5-nitropiridin-2-amina (3.3 g, 83%) como un sólido amarillo.

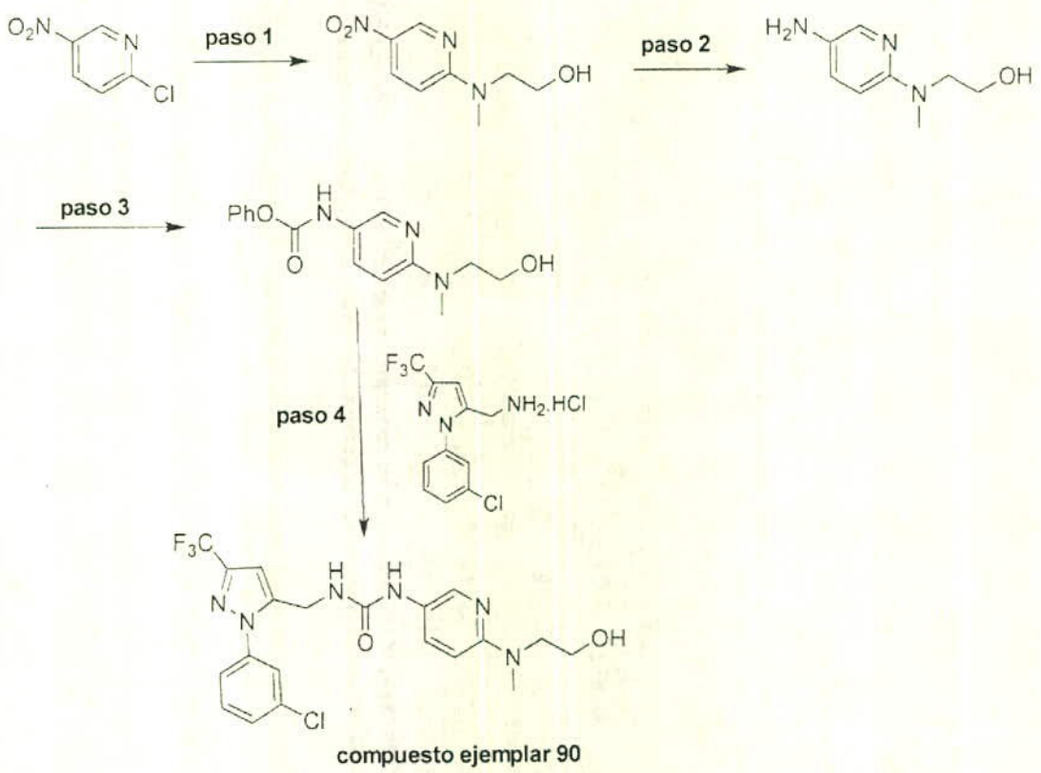
**Paso 2:** A una disolución agitada de N-(2-metoxietil)-N-metil-5-nitropiridin-2-amina (3.3g, 15.63 mmol) en acetato de etilo (35 mL) se añadió 10% de Pd/C (450 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción fue entonces pasada a través de celita y concentrada. El residuo fue

lavado con pentano (20 mL) para obtener N2-(2-metoxietil)-N2-metilpiridin-2,5-diamina (2.0 g, 73%).

**Paso 3:** A una disolución agitada de N2-(2-metoxietil)-N2-metilpiridin-2,5-diamina (2.0 g, 11.04 mmol) en acetona (30 mL), se añadió piridina (4.3 mL, 33.12 mmol) seguido por cloroformiato de fenilo (2.46 mL, 12.144 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue lavada con agua (50 mL), salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada y el residuo fue disuelto en acetato de etilo (150 mL), y el residuo fue purificado (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: acetato de etilo/éter de petróleo 2: 3) para obtener 6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo ( (2.56 g, 77%) como un sólido blanco.

**Paso 4:** A una disolución agitada de clorhidrato de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (105 mg, 0.338 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (0.15 mL, 1.014 mmol) seguido por 6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (102 mg, 0.338 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (15 mL) y fue lavada con agua (10 mL), salmuera (5 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada. El residuo fue purificado (alúmina neutra, eluyente: metanol/cloroformo 1: 49) para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 89) (74.8 mg, 49%) como un sólido blanco mate.

**Síntesis del ejemplo 90:** 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)piridin-3-il)urea




**Paso 1:** 2-cloro-5-nitropiridina (4.0 g) fue agitada con 2-metilaminoetanol (20 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL), lavada con salmuera (20 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue lavado con n-pentano (25 mL) para obtener 2-(metil(5-nitropiridin-2-il)amino)etanol (4.5 g, 91%) como un sólido amarillo.

**Paso 2:** A una disolución agitada de acetato de (50 mL) en 2-(metil(5-nitropiridin-2-il)amino)etanol (4.8 g, 24.36 mmol), se añadió 10% de Pd/C (550 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción fue filtrada a través celita y evaporada bajo presión reducida. El residuo obtenido fue lavado con éter dietílico (20 mL) para obtener 2-((5-aminopiridin-2-il)(metil)amino)etanol (3.3 g, 81%).

**Paso 3:** A una disolución agitada de 2-((5-aminopiridin-2-il)(metil)amino)etanol (3.3 g, 16.75 mmol) en acetona (40 mL), se añadió piridina (4.0 mL, 50.25 mmol) seguido por cloroformiato de fenilo (2.3 mL, 18.425 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente fue evaporado, el residuo fue disuelto en acetato de etilo (150 mL) y fue lavado con agua (50 mL), salmuera (50 mL), secado sobre sulfato de sodio y evaporado. El residuo fue purificado (gel de sílice: malla 100-200, eluyente: metanol/cloroformo 1: 19) para obtener 6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (1.2 g, 25%) como un sólido verde.

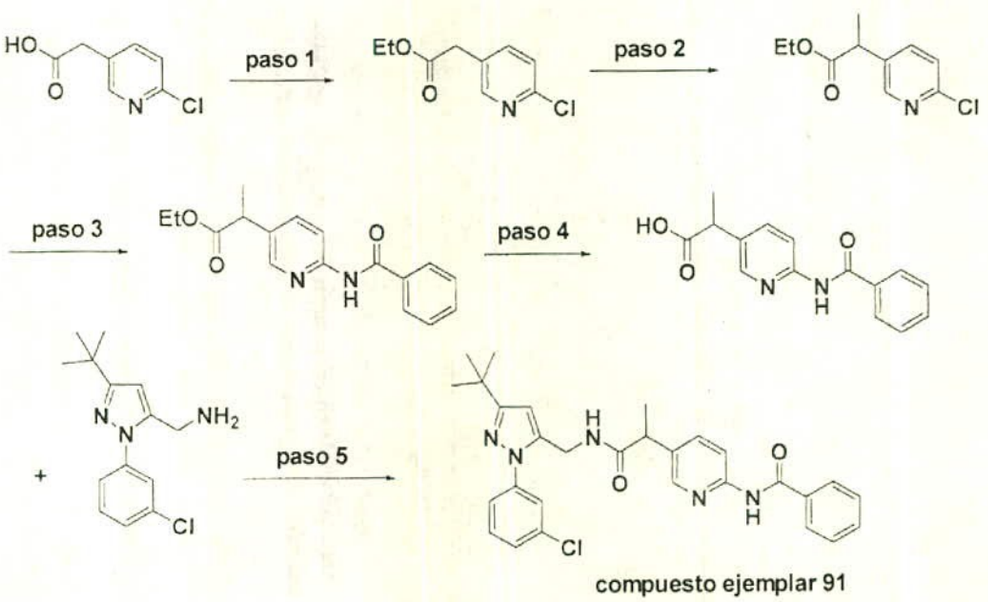
**Paso 4:** A una disolución agitada de clorhidrato de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (108 mg, 0.348 mmol) en diclorometano (5 mL), se añadió trietilamina (0.15 mL, 1.044 mmol) seguido por 6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (100 mg, 0.348 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (15 mL) y fue lavada con agua (10 mL), salmuera

(5 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada. El residuo fue lavado con éter (5 mL) y diclorometano (5 mL) para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 90) (58 mg, 36%) como un sólido blanco mate.

El ejemplo 87 fue preparado en una forma similar.

**Síntesis del ejemplo 91:**

N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)benzamida




**Paso 1 - 2:** Como se describió para el ejemplo 55.

**Paso 3:** Un matraz de fondo esférico fue cargado con acetato paladio (II) (78 mg, 0.35 mmol), BINAP (218 mg, 0.35 mmol) y tolueno. La mezcla fue agitada bajo flujo de nitrógeno durante 15 min y entonces se añadió 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de etilo (370 mg, 1.73 mmol), benzamida (189 mg, 1.56 mmol) y carbonato de cesio (2.258 g, 6.93 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la noche y entonces enfriada a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través un tapón de celita y concentrada. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con solución de HCl al 10%. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(6-benzamidopiridin-3-il)propanoato de etilo (295 mg, 63%).

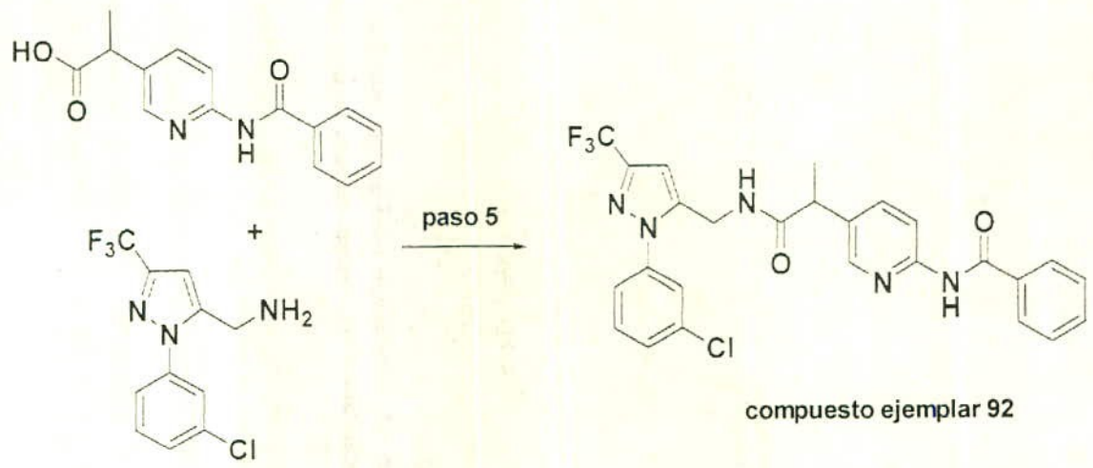
**Paso 4:** A una disolución de 2-(6-benzamidopiridin-3-il)propanoato de etilo (295 mg, 0.99 mmol) en tetrahidrofurano y agua se añadió hidróxido de litio monohidratado (62 mg, 1.48 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 40°C y entonces acidificada con solución de HCl al 10%. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar ácido 2-(6-benzamidopiridin-3-il)propanoico (250 mg, 94%).

**Paso 5:** A una solución de ácido 2-(6-benzamidopiridin-3-il)propanoico (80 mg, 0.30 mmol) en dimetilformamida se añadió 1-hidroxibenzotriazol (60 mg, 0.44 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (85 mg,

0.44 mmol), trietilamina (0.08 mL, 0.59 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (78 mg, 0.30 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-benzamida pura (compuesto ejemplar 91) (105 mg, 69%).

$^1$H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s amplio, NH), 8.34 (d, 1H, J = 8.58 Hz, piridina -H), 8.14 (d, 1H, J = 2.09 Hz, piridina -H), 7.90 (m, 2H, Ar-H), 7.63 (dd, 1H, J = 8.61, 2.29 Hz, piridina -H), 7.54 (m, 3H, Ar-H), 7.40 (m, 1H, Ar-H), 7.27 (m, 3H, Ar-H), 6.06 (s, 1H, pirazol-H), 5.47 (m, NH), 4.48 (m, 2H, Ar-$CH_2$), 3.46 (cuarteto, 1H, J = 7.14 Hz, amida-CH), 1.48 (d, 3H, J = 7.17 Hz, amida-$CH_3$), 1.28 (s, 9H, t-butil-H).

**Síntesis del ejemplo 92:** N-(5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)benzamida




compuesto ejemplar 92

**Paso 1 - 4:** Como se describió para el ejemplo 91.

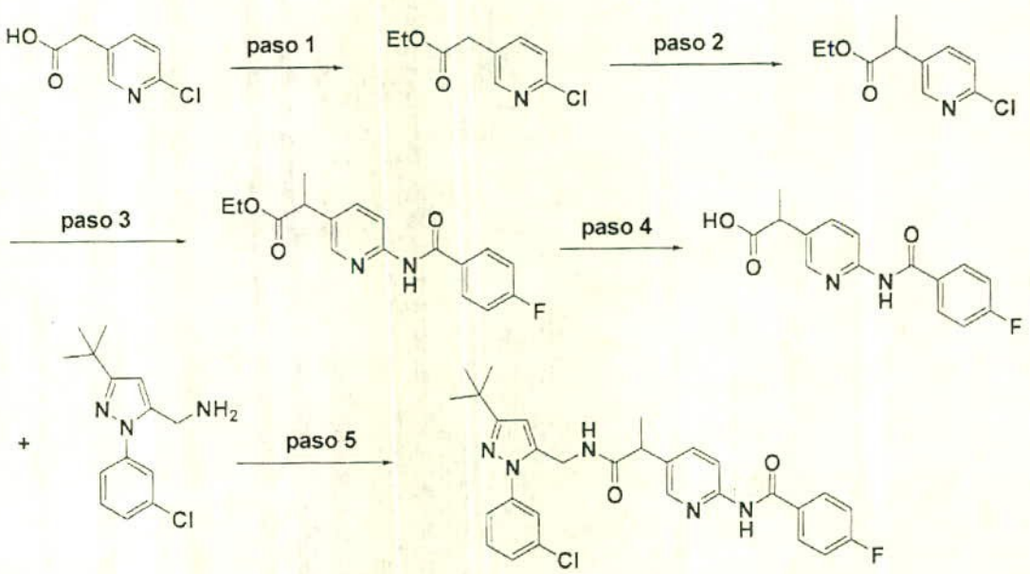
**Paso 5:** A una solución de ácido 2-(6-benzamidopiridin-3-il)propanoico (80 mg, 0.30 mmol) en dimetilformamida se añadió 1-hidroxibenzotriazol (60 mg, 0.44 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (85 mg, 0.44 mmol), trietilamina (0.08 mL, 0.59 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metan-amina (81 mg, 0.30 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar N-(5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)benzamida pura (compuesto ejemplar 92) (125 mg, 80%).

$^1$H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s amplio, NH), 8.34 (d, 1H, J = 8.62 Hz, piridina -H), 8.16 (d, 1H, J = 2.04 Hz,

piridina -H), 7.90 (m, 2H, Ar-H), 7.64 (m, 1H, piridina -H), 7.57 (m, 1H, Ar-H), 7.50 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.28 (m, 1H, Ar-H), 6.49 (s, 1H, pirazol-H), 5.59 (m, NH), 4.49 (m, 2H, Ar-$CH_2$), 3.49 (cuarteto, 1H, J = 7.12 Hz, amida-CH), 1.49 (d, 3H, J = 7.14 Hz, amida-$CH_3$).

**Síntesis del ejemplo 93:**

N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-fluorobenzamida




compuesto ejemplar 93

**Paso 1 - 2:** Como se describió para el ejemplo 55.

**Paso 3:** Un matraz de fondo esférico fue cargado con acetato de paladio(II) (42 mg, 0.19 mmol), BINAP (118 mg, 0.19 mmol) y tolueno. La mezcla fue agitada bajo flujo de nitrógeno durante 15 min y entonces se añadió 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de etilo (200 mg, 0.94 mmol), 4-fluorobenzamida (130 mg, 0.94 mmol) y carbonato de cesio

(1.225 g, 3.76 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la noche y entonces enfriada a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través un tapón de celita y concentrada. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con solución de HCl al 10%. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto un compuesto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar el 2-(6-(4-fluorobenzamido)piridin-3-il)propanoato etilo puro (160 mg, 54%).

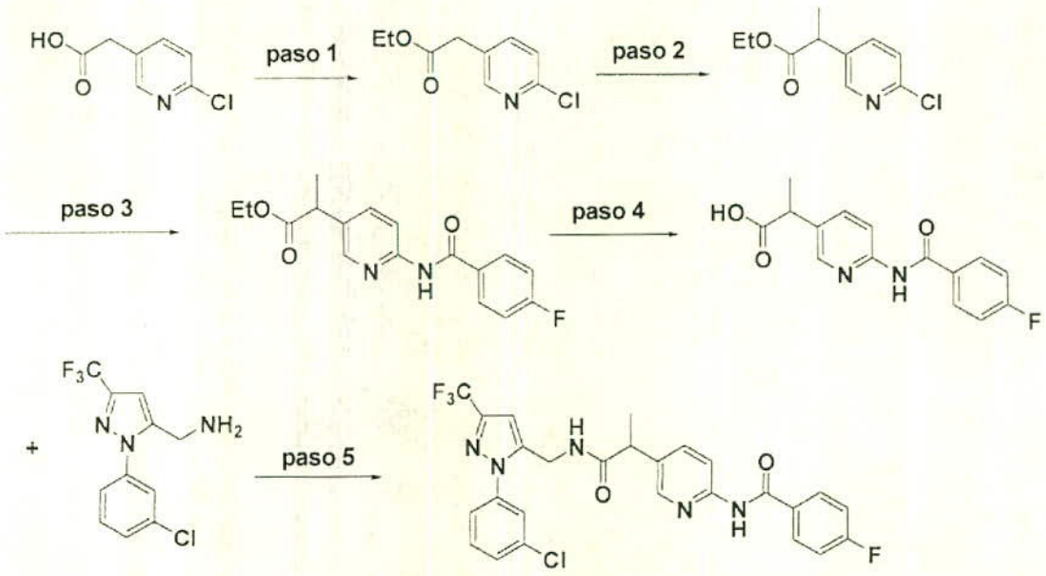
**Paso 4:** A una solución de 2-(6-(4-fluorobenzamido)piridin-3-il)propanoato de etilo (160 mg, 0.51 mmol) en tetrahidrofurano y agua se añadió hidróxido de litio monohidratado (32 mg, 0.76 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 40 °C y entonces acidificada con solución de HCl al 10%. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida hasta ácido 2-(6-(4-fluorobenzamido)piridin-3-il)propanoico (150 mg, 99%).

**Paso 5:** A una solución de 2-(6-(4-fluorobenzamido)piridin-3-il)propanoico ácido (50 mg, 0.17 mmol) en dimetilformamida se añadió 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0.26 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (50 mg, 0.26 mmol), trietilamina (0.05 mL, 0.35 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (46 mg, 0.17 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada

sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-fluorobenzamida pura (compuesto ejemplar 93) (46 mg, 50%).

$^1$H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s amplio, NH), 8.32 (d, 1H, J = 8.68 Hz, piridina -H), 8.15 (d, 1H, J = 2.41 Hz, piridina -H), 7.94 (m, 2H, Ar-H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.43, 2.39 Hz, piridina -H), 7.39 (m, 1H, Ar-H), 7.24 (m, 5H, Ar-H), 6.08 (s, 1H, pirazol-H), 5.54 (t, NH, J = 5.42 Hz), 4.50 (d, 2H, J = 5.41 Hz, Ar-$CH_2$), 3.48 (cuarteto, 1H, J = 7.21 Hz, amida-CH), 1.49 (d, 3H, J = 7.19 Hz, amida-$CH_3$), 1.30 (s, 9H, t-butil-H).

**Síntesis del ejemplo 94:** N-(5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-fluorobenzamida




compuesto ejemplar 94

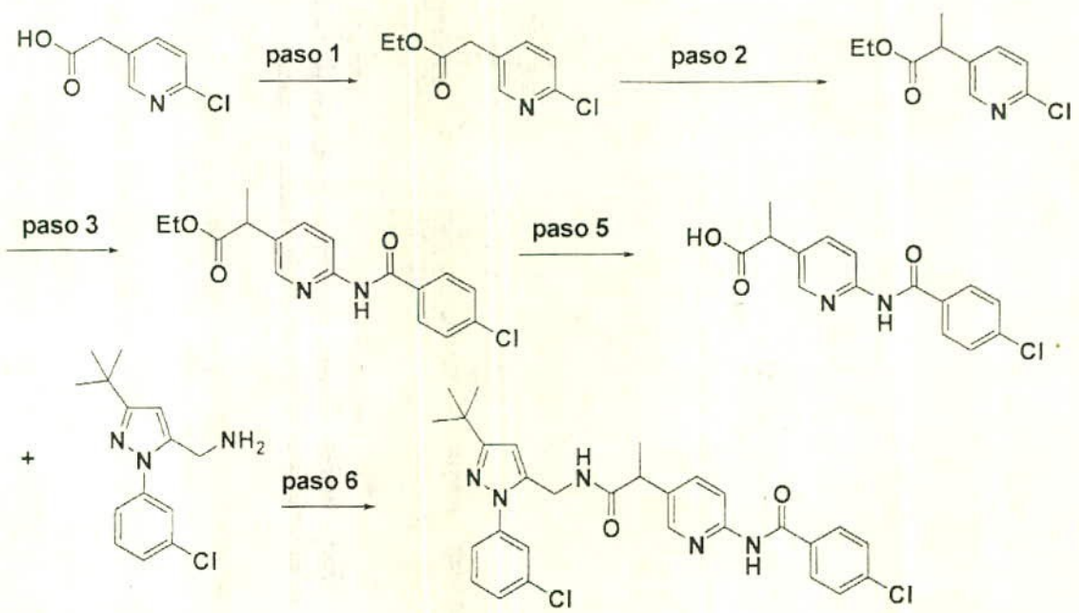
**Pasos 1 - 4:** Como se describió para el ejemplo 93.

**Paso 5:** A una solución de ácido 2-(6-(4-fluorobenzamido)piridin-3-il)propanoico (50 mg, 0.17 mmol) en dimetilformamida se añadió 1-hidroxibenzotriazol (35 mg, 0.26 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (50 mg, 0.26 mmol), trietilamina (0.05 mL, 0.35 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metan-amina (48 mg, 0.17 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar N-(5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-fluorobenzamida pura (compuesto ejemplar 94) (44 mg, 46%).

$^1$H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s amplio, NH), 8.31 (d, 1H, J = 8.60 Hz, piridina -H), 8.16 (d, 1H, J = 2.10 Hz,

piridina -H), 7.92 (m, 2H, Ar-H), 7.64 (dd, 1H, J = 8.58, 2.27 Hz, piridina -H), 7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.28 (m, 3H, Ar-H), 7.18 (m, 2H, Ar-H), 6.48 (s, 1H, pirazol-H), 5.58 (m, NH), 4.49 (m, 2H, Ar-$CH_2$), 3.48 (cuarteto, 1H, J = 7.14 Hz, amida-CH), 1.49 (d, 3H, J = 7.14 Hz, amida-$CH_3$).

**Síntesis del ejemplo 95:** N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-clorobenzamida




**compuesto ejemplar 95**

**Pasos 1 - 2:** Como se describió para el ejemplo 55.

**Paso 3:** Un matraz de fondo esférico fue cargado con acetato de paladio (II) (84 mg, 0.37 mmol), BINAP (233 mg, 0.37 mmol) y tolueno. La mezcla fue agitada bajo flujo de nitrógeno durante 15 min y entonces se añadió 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoato de etilo (400 mg, 1.87 mmol), 4-clorobenzamida (291 mg, 1.87 mmol) y carbonato de cesio (2.44 g, 7.49 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo

durante la noche y entonces enfriada a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada a través un lecho de celita y concentrada. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con solución de HCl al 10%. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(6-(4-clorobenzamido)piridin-3-il)propanoato de etilo (360 mg, 58%).

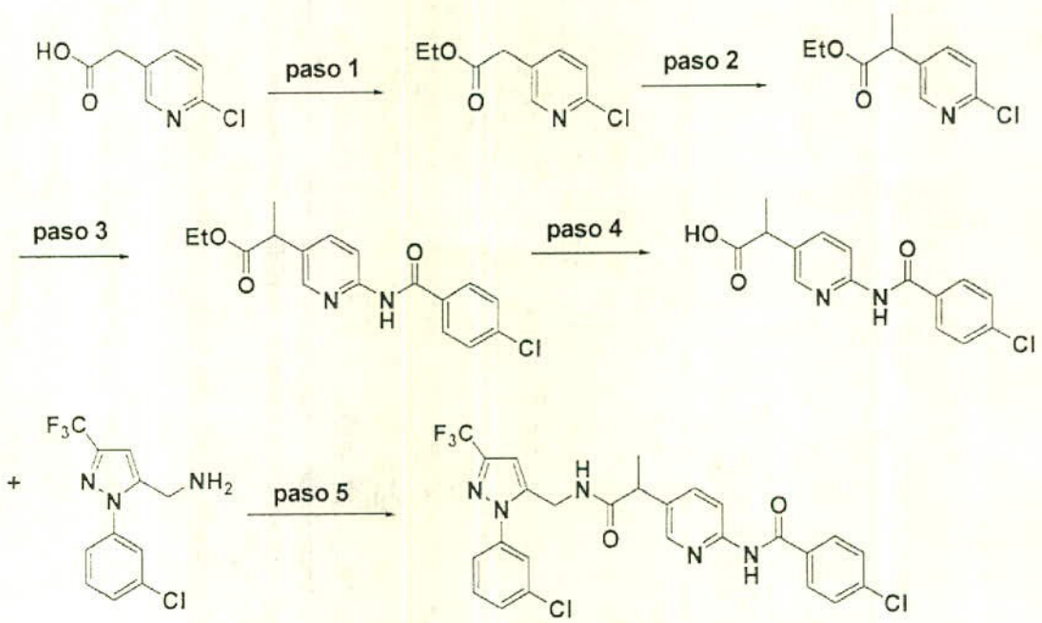
**Paso 4:** A una disolución de etilo 2-(6-(4-clorobenzamido)piridin-3-il)propanoato (360 mg, 1.08 mmol) en tetrahidrofurano y agua se añadió hidróxido de litio monohidratado (68 mg, 1.62 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a 40°C y entonces acidificada con solución de HCl al 10%. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar ácido 2-(6-(4-clorobenzamido)piridin-3-il)propanoico (300 mg, 91%).

**Paso 5:** A una disolución de ácido 2-(6-(4-clorobenzamido)piridin-3-il)propanoico (70 mg, 0.23 mmol) en dimetilformamida se añadió 1-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0.34 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (66 mg, 0.34 mmol), trietilamina (0.06 mL, 0.46 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (60 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión

reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-clorobenzamida pura (compuesto ejemplar 95) (70 mg, 55%).

$^1$H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s amplio, NH), 8.32 (d, 1H, J = 8.62 Hz, piridina -H), 8.12 (d, 1H, J = 2.24 Hz, piridina -H), 7.86 (m, 2H, Ar-H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.63, 2.38 Hz, piridina -H), 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.42 (m, 1H, Ar-H), 7.28 (m, 3H, Ar-H), 6.08 (s, 1H, pirazol-H), 5.60 (t, NH, J = 5.53 Hz), 4.50 (d, 2H, J = 5.52 Hz, Ar-$CH_2$), 3.47 (cuarteto, 1H, J = 7.14 Hz, amida-CH), 1.48 (d, 3H, J = 7.14 Hz, amida-$CH_3$), 1.29 (s, 9H, t-butil-H).

**Síntesis del ejemplo 96:** 4-cloro-N-(5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)benzamida




compuesto ejemplar 96

**Paso 1 - 4:** Como se describió para el ejemplo 95.

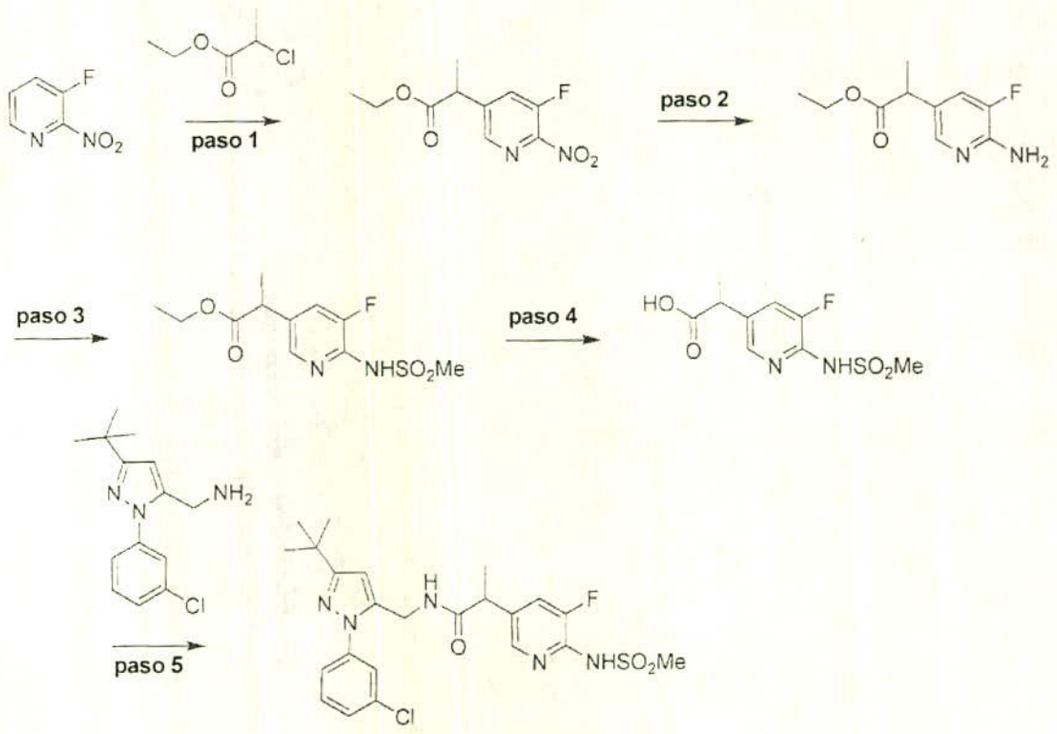
**Paso 5:** A una disolución de ácido 2-(6-(4-clorobenzamido)piridin-3-il)propanoico (70 mg, 0.23 mmol) en dimetilformamida se añadió 1-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0.34 mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (66 mg, 0.34 mmol), trietilamina (0.06 mL, 0.46 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metan-amina (63 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 4-cloro-N-(5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)benzamida pura (compuesto ejemplar 96) (81 mg, 63%).

$^1$H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s amplio, NH), 8.32 (d, 1H, J = 8.77 Hz, piridina -H), 8.16 (d, 1H, J = 2.24 Hz, piridina -H), 7.86 (m, 2H, Ar-H), 7.66 (dd, 1H, J = 8.64, 2.38 Hz, piridina -H), 7.45 (m, 5H, Ar-H), 7.29 (m, 1H, Ar-H), 6.50 (s, 1H, pirazol-H), 5.67 (m, NH), 4.51 (m, 2H, Ar-$CH_2$), 3.50 (cuarteto, 1H, J = 7.08 Hz, amida-CH), 1.51 (d, 3H, J = 7.12 Hz, amida-$CH_3$).

El ejemplo 97 puede ser preparado en una forma similar.

**Síntesis del ejemplo 102:**

N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)propanamida




**compuesto ejemplar 102**

**Paso 1:** En un matraz de fondo esférico fue puesto bajo atmósfera de nitrógeno terc-butóxido potásico (0.473 g, 4221 mmol), dimetilformamida anhidra fue añadida y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min (5 mL). Entonces se enfrió a - 20 $^{0}$C y 2-nitro-3-fluoropiridine (200 mg, 1.407 mmol) se añadió, seguida de la adición gota a gota de etil éster del ácido 2-cloropropiónico (0.273 mL ,2.111 mol) y se agitó durante 20 min. Entonces fue añadido HCl diluido y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se extrajo en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente fue evaporado y finalmente purificado por cromatografía en columna. para dar 2-(5-fluoro-6-nitropiridin-3-il)propanoato de etilo (153 mg, 45 %).

**Paso 2:** Etil 2-(5-fluoro-6-nitropiridin-3-il)propanoato (100mg) fue colocado en un matraz de fondo esférico seguido por la adición de etanol y Pd/C (20 %P) se agitó a temperatura ambiente en presencia de hidrógeno durante 2 h. Entonces se filtró en celita y el disolvente fue evaporado para dar 2-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)propanoato de etilo (69 mg, 79 %)

**Paso 3:** 2-(6-amino-5-fluoropiridin-3-il)propanoato de etilo (1.525 g, 7.185 mmol)fue colocado en un matraz de fondo esférico bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (14 mL) y se agitó. Entonces se enfrió a 0 $^{0}$C y se añadió trietilamina (2.181 mL, 21.555 mmol) seguida por la adición de cloruro de metansulfonilo (0.837 mL, 10.778 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo, lavada con agua y secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente fue evaporado y finalmente purificado por cromatografía en columna para dar 2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)propanoato de etilo (1.39 g, 67 %).

**Paso 4:** 2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanoato de etilo (110 mg, 0.378 mmol) fue colocado en un matraz de fondo esférico entonces se añadió tetrahidrofurano (5 mL) y se enfrió a 0 $^{0}$C y se añadió gota a gota disolución de monohidrato de hidróxido de litio (0.039 g, 0.947 mmol) en agua (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces la mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo, lavada con agua y la fase acusa fue acidificada usando HCl diluido y extraída en acetato de

etilo, lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente fue evaporado hasta ácido 2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanoico (59 mg, 60 %).

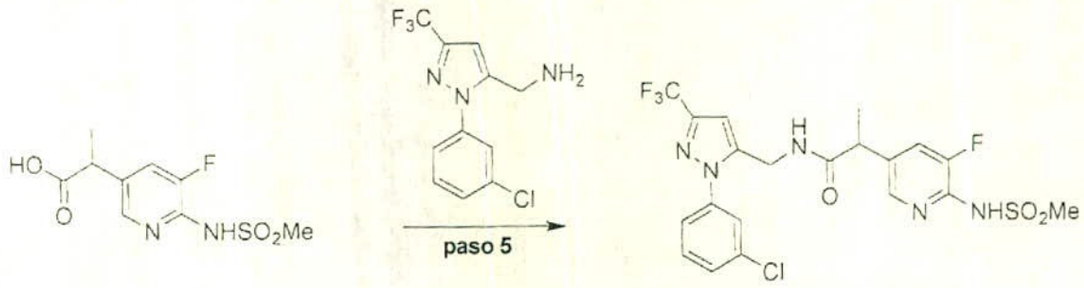
**Paso 5:** Ácido 2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanoico (100 mg,0.365 mmol) fue colocado en un matraz de fondo esférico bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió dimetilformamida(5 mL) seguida por la adición de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (104 mg, 0.547 mmol) y HOBt (74 mg, 0.547 mmol) y se agitó durante 1 h. (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (96 mg, 0.365 mmol) fue añadida y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo, lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente fue evaporado y finalmente purificado por cromatografía en columna hasta N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida como un sólido blanco (compuesto ejemplar 102, 130 mg, 67 %).

$^1$H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.97(s,1H, Ar-H), 7.41(d,3H,J=1.5Hz,2HAr-H) 7.36 (s, 2H, Ar-H), 6.13 (s, 1H, Ar-H), 5.64 (s, 1H,R- NH), 4.50 (d,2H, J=4.2Hz,Ar-CH2), 3.46 (s, 3H, $ArSO_2$-$CH_3$), 3.4 3(c, 1H, J=6.9Hz, Ar-CH), 1.45(d, 3H, J=6.9Hz, ArCH-$CH_3$), 1.31 (s, 9H, R-C($CH_3$)$_3$).

Los ejemplos 98-100 fueron preparados de forma similar.

**Síntesis del ejemplo 103:**

N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-il)propanamida




compuesto ejemplar 103

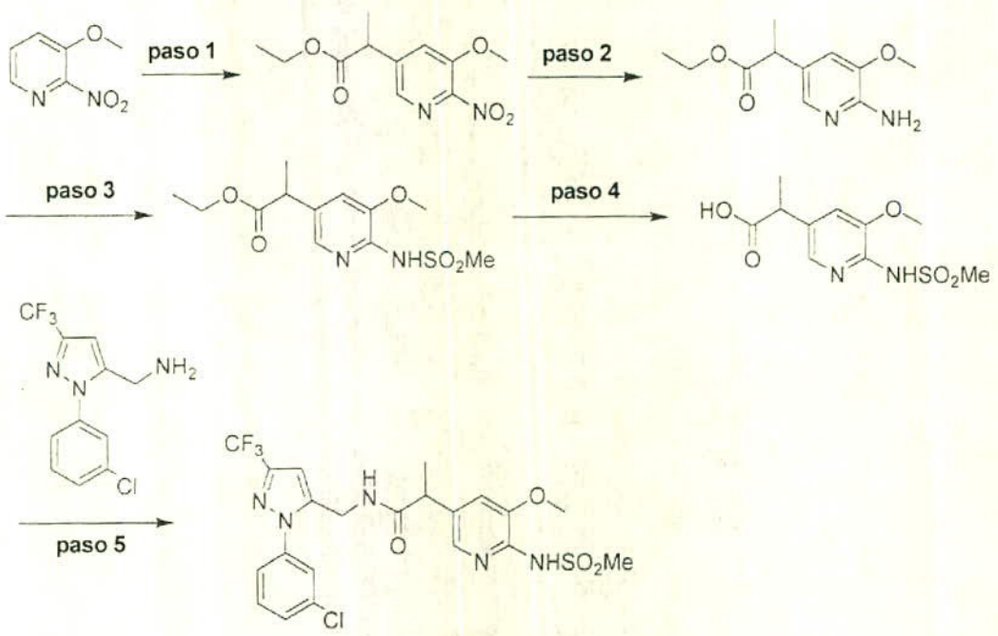
**Pasos 1-4:** véase el compuesto ejemplar 102.

**Paso 5:** En un matraz de fondo esférico fue colocado ácido 2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanoico (100 mg,0.365 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió dimetilformamida(5 mL) seguido por la adición de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (104 mg, 0.547 mmol) y HOBt (74 mg, 0.547 mmol) y se agitó durante 1 h. Se añadió (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (99 mg, 0.365 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo, lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente fue evaporado y finalmente purificado por cromatografía en columna para dar N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)propanamida como un sólido blanco (140 mg, 71 %).

$^1$H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.98(s,1H, Ar-H), 7.41(d,2H,J=1.5Hz,2H,Ar-H), 7.40(s, 2H, Ar-H), 7.33(m,1H, Ar-H), 6.52 (s, 1H, Ar-H), 5.80 (s, 1H, NH), 4.50 (m,2H,Ar-CH2,

3.48 (s, 3H, $ArSO_2-CH_3$), 3.4 8(c, 1H, J=11.91Hz, Ar-CH), 1.46(d, 3H, J=6.9Hz, $ArCH-CH_3$).

**Síntesis del ejemplo 104:** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)propanamida




**compuesto ejemplar 104**

**Paso 1:** En un matraz de fondo esférico fue colocado terc-butóxido potásico (146 mg, 1.297 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió dimetilformamida (3 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y entonces se enfrió a -40 $^0C$ y se añadió 2-nitro-3-metoxipiridina (100 mg, 0.648 mmol) comercialmente disponible seguido por la adición gota a gota de etil éster de ácido 2-cloro-propionicoo (0.0908 mL, 0.712 mmol) y se agitó durante 20 min. Entonces se añadió HCl diluido y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El extracto en acetato de etilo, fue lavado con agua, secado sobre sulfato de magnesio y filtrado. El solvente fue evaporado y finalmente

purificado por cromatografía en columna para dar etil éster de ácido 2-(5-metoxi-6-nitro-piridin-3-il)-propionico (82 mg, 50%).

**Paso 2:** En un matraz de fondo esférico fue colocado éster de ácido 2-(5-metoxi-6-nitro-piridin-3-il)-propionico etil (100 mg) seguido por la adición de etanol y 20% de Pd/C, entonces se agitó a temperatura ambiente en presencia de hidrógeno durante 2 h. Entonces se filtró sobre celita y el disolvente fue evaporado para dar etil éster de ácido 2-(6-Amino-5-metoxi-piridin-3-il)-propionico (68 mg, 78%).

**Paso 3:** En un matraz de fondo esférico fue colocado etil éster de ácido 2-(6-amino-5-metoxi-piridin-3-il)-propionico (200 mg, 0.891 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió tetrahidrofurano y se agitó. Entonces se enfrió a 0 $^{0}$C y trietilamina se añadió (0.137 mL, 0.981 mmol), seguido por la adición de cloruro de metansulfonilo (0.076 mL, 0.981 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo, lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y filtrado. El solvente fue evaporado y finalmente se purificó por cromatografía en columna para dar etil éster de ácido 2-(6-metanesulfonilamino-5-metoxi-piridin-3-il)-propionico (180 mg, 67%).

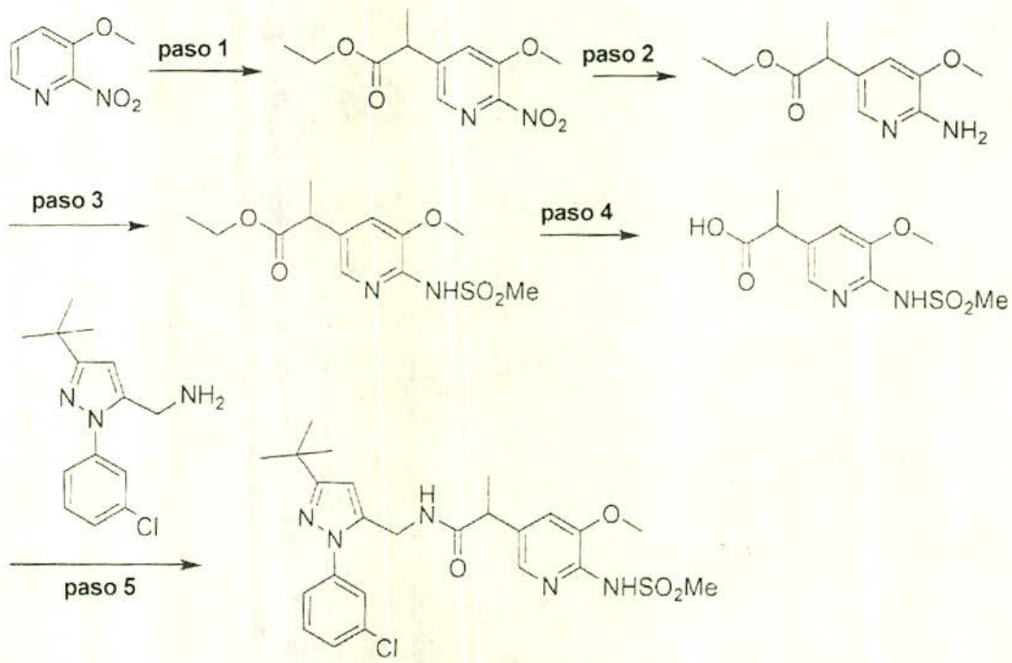
**Paso 4:** En un matraz de fondo esférico fue colocado etil éster de ácido 2-(5-metoxi-6-metanesulfonilamino-piridin-3-il)-propionico (1.6 g, 5.291 mmol), entonces se añadió tetrahidrofurano y se enfrió a 0 $^{0}$C. Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de litio monohidratado (556 mg, 13.229 mmol) en agua (10 mL) y se agitó a temperatura

ambiente durante 2 h. Entonces la mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo, lavada con agua y la fase acuosa fue acidificada usando HCl diluido y extraída en acetato de etilo y lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente fue evaporado para dar ácido 2-(5-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanoico (870 mg, 60%).

**Paso 5:** En un matraz de fondo esférico fue colocado ácido 2-(5-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanoico (109 mg,0.362 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió dimetilformamida (5 mL), seguido por la adición de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (104 mg, 0.543 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (73 mg, 0543 mmol) y se agitó durante 1 h. Entonces se añadió (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (100 mg, 0.362 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción fue extraída en acetato de etilo, lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y el solvente fue evaporado y finalmente se purificó por cromatografía en columna para dar N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoxi-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-il)propanamida (compuesto ejemplar 104) (145 mg, 69%) como un sólido blanco.

$^1$H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.74(s, 1H, Ar-H), 7.43 (m, 3H, Ar-H,), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 7.05 (s, 1H, Ar-H), 6.46 (s, 1H, Ar-H), 5.83 (s, 1H, R-NH), 4.47(d, 2H, J=4.02 Hz, $ArCH_2$), 3.86 (s, 3H, $Ar-OCH_3$), 3.46 (s, 3H, $RSO_2-CH_3$), 3.46(q, 1H, J=6.96 Hz, Ar-CH), 1.44 (d, 3H, J=7.14 Hz, $ArCH-CH_3$).

**Síntesis del ejemplo 105:** N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoxi-6-(metil-sulfonamido)piridin-3-il)propanamida




**compuesto ejemplar 105**

**Paso 1 - 4:** Como se describió para el ejemplo 104.

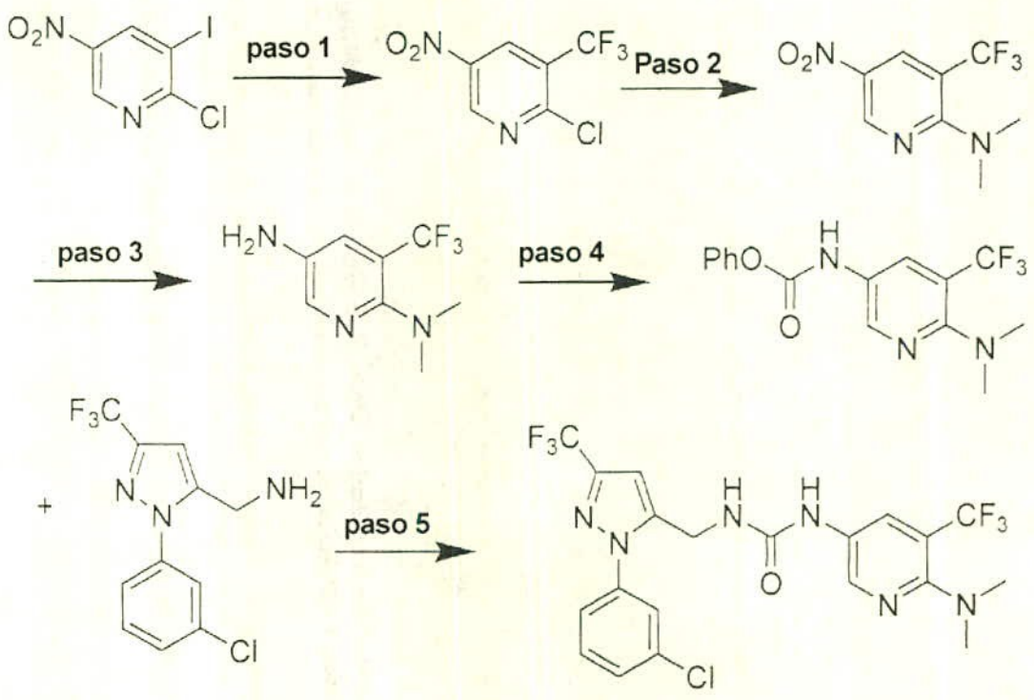
**Paso 5:** En un matraz de fondo esférico se colocó ácido 2-(5-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanoico (80 mg, 0.292 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió dimetilformamida (5 mL), seguido por la adición de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (76 mg, 0.397 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0.397 mmol) y se agitó durante 1 h. Se añadió (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (70 mg, 0.265 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción fue

extraída en acetato de etilo, lavada con agua, secada sobre sulfato de magnesio y filtrada, el solvente fue evaporado y finalmente se purificó por cromatografía en columna para dar N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoxi-6-(metil-sulfonamido)piridin-3-il)propanamida (compuesto ejemplar 105) (121 mg, 80%), como un sólido blanco.

$^1$H RMN (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (s, 1H, Ar-H), 7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, Ar-H), 6.08 (s, 1H, Ar-H), 4.47 (m, 2H, Ar-$CH_2$), 3.86 (s, 3H, Ar-$OCH_3$), 3.46 (s, 3H, $ArSO_2$-$CH_3$), 3.4 2(q, 1H, J=11.01Hz, Ar-CH), 1.4 6(d, 3H, J=7.14Hz, ArCH-$CH_3$), 1.29 (s, 9H, R-$C(CH_3)_3$).

Ejemplos 28, 29 y 162 pueden ser preparados de forma similar.

**Síntesis del ejemplo 106:** 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetil-amino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea




**compuesto ejemplar 106**

**Paso 1:** En un matraz de fondo esférico de 100 mL, fue calentada una mezcla de 2-cloro-3-yodo-5-nitropiridina (250 mg, 0.88 mmol), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0.06 mL, 0.44 mmol) y yoduro de cobre (I) (25 mg, 0.13 mmol) en dimetilformamida a 70 $^{0}$C durante 3 h bajo una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron otros 0.03 mL de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo y la mezcla fue calentada a 70$^{0}$C durante 16 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (41 mg, 21%).

**Paso 2:** 2-cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina (41 mg, 0.18 mmol), clorhidrato de dimetilamina (18 mg, 0.22

mmol), carbonato de potasio (88 mg, 0.63 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (10 mg) fueron disueltos en acetonitrilo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y entonces fue concentrada bajo presión reducida. Entonces la mezcla fue extraída con acetato de etilo y fue lavada con agua. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar N,N-dimetil-5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (36 mg, 84%).

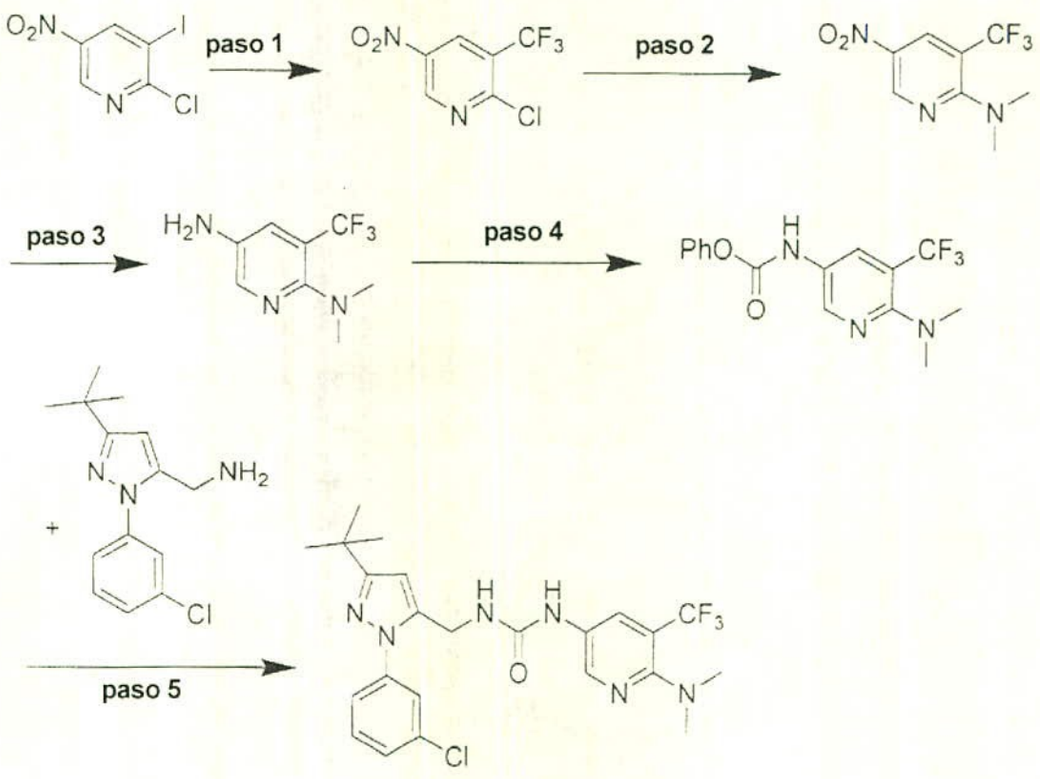
**Paso 3:** N,N-dimetil-5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (200 mg, 0.85 mmol) fue disuelta en metanol. Se añadió 10% de Pd/C (40 mg) a ésta. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar N2,N2-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2,5-diamina (60 mg, 34%).

**Paso 4:** N2,N2-dimetil-3-(trifluorometil)piridin-2,5-diamina (60 mg, 0.29 mmol) fue disuelta en acetonitrilo. A la mezcla de reacción se añadió piridina (0.03 mL, 0.35 mmol) y cloroformiato de fenilo (0.04 mL, 0.31 mmol), respectivamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (47 mg, 49%).

**Paso 5:** 6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (47 mg, 0.14 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (42 mg, 0.15 mmol) fueron disueltos en dimetil sulfóxido. Entonces se añadió trietilamina (0.04 mL, 0.29 mmol) a este. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 106) (52 mg, 71%).

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$): 8.33(d, 1H, J=2.58Hz, Ar-H), 8.07(d, 1H, J=2.55Hz, Ar-H), 7.64(m, 1H, Ar-H), 7.57(m, 3H, Ar-H), 6.77(s, 1H, Ar-H), 4.48(s, 2H, Ar-$CH_2$), 2.85(s, 6H, Ar-N$(CH_3)_2$).

**Síntesis del ejemplo 107:** 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea



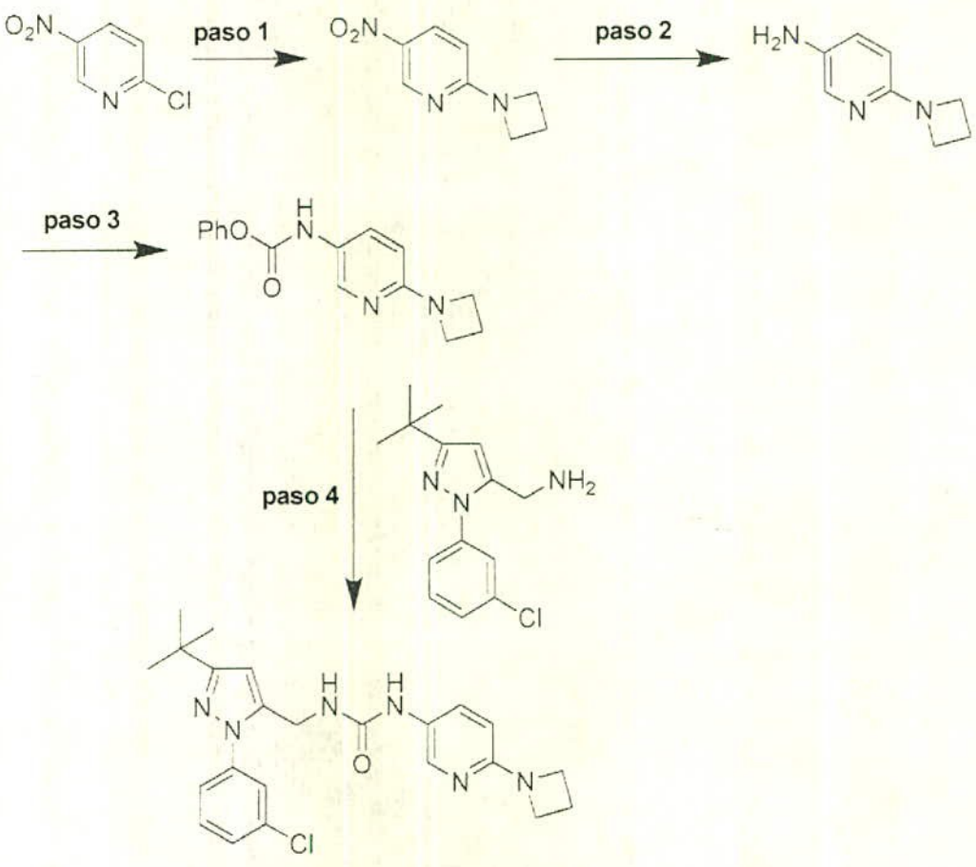

**compuesto ejemplar 107**

**Paso 1 - 4:** Como se describió para el ejemplo 106.

**Paso 5:** 6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (39 mg, 0.12 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (34 mg, 0.13 mmol) fueron disueltos en dimetil sulfóxido. Entonces trietilamina se añadió (0.03 mL, 0.24 mmol) a este. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 107) (41 mg, 69%).

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$): δ 8.33(d, 1H, J=2.73Hz, Ar-H), 8.08(d, 1H, J=2.73Hz, Ar-H), 7.55(m, 4H, Ar-H), 6.37(s, 1H, Ar-H), 4.43(s, 2H, Ar-$CH_2$), 2.85(s, 6H, Ar-$N(CH_3)_2$), 1.32(s, 9H, Ar-$C(CH_3)_3$).

**Síntesis del ejemplo 108:** 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea




**compuesto ejemplar 108**

**Paso 1:** 2-cloro-5-nitropiridina (300 mg, 1.89 mmol), clorhidrato de acetidina (212 mg, 2.27 mmol), carbonato de potasio (915 mg, 6.62 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclo-octadecano (60 mg) fueron disueltos en acetonitrilo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo

durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y entonces fue concentrada bajo presión reducida. Entonces la mezcla fue extraída con acetato de etilo y fue lavada con agua. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(acetidin-1-il)-5-nitropiridina (196 mg, 58%).

**Paso 2**: 2-(acetidin-1-il)-5-nitropiridina (185 mg, 1.03 mmol) fue disuelta en metanol. Se añadió a esta 10% de Pd/C (37 mg). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla fue filtrada a través de una lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar la 6-(acetidin-1-il)piridin-3-amina (154 mg, 99%).

**Paso 3**: 6-(acetidin-1-il)piridin-3-amina (154 mg, 1.03 mmol) fue disuelta en acetonitrilo. A la mezcla de reacción se añadió piridina (0.1 mL, 1.24 mmol) y cloroformiato de fenilo (0.14 mL, 1.08 mmol), respectivamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 6-(acetidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (123 mg, 44%).

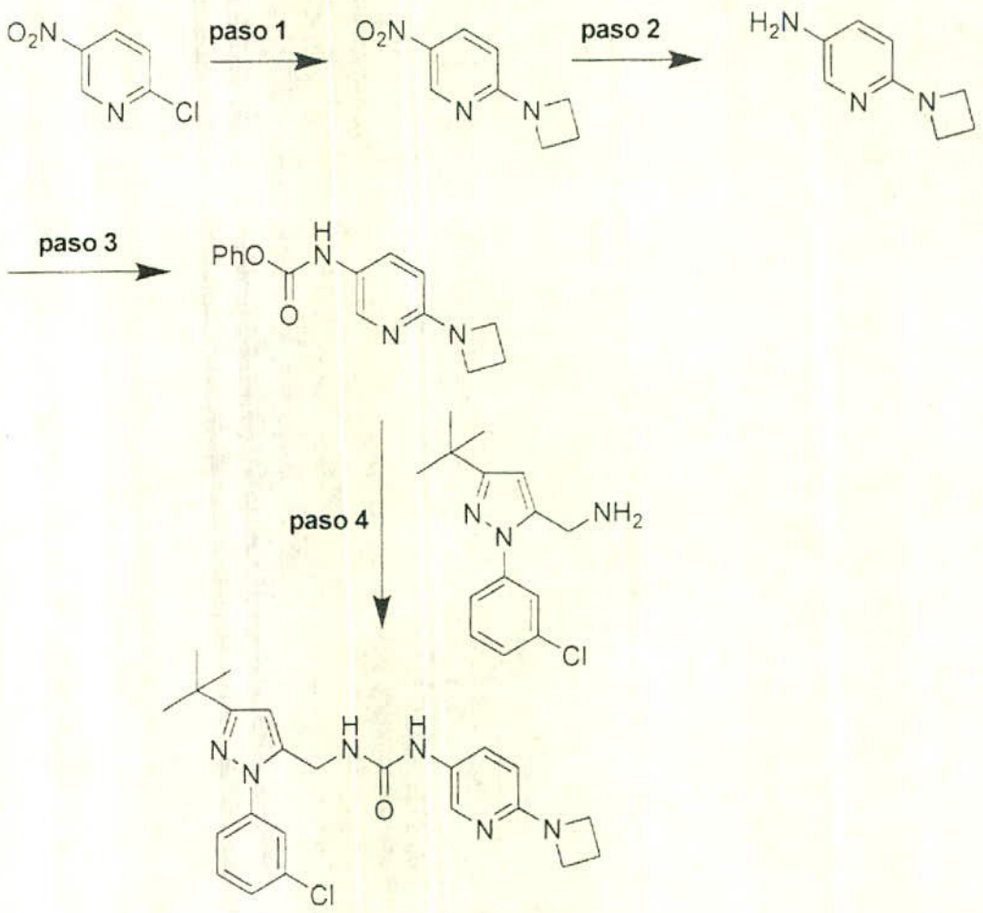
**Paso 4**: 6-(acetidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (60 mg, 0.22 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (62 mg, 0.23 mmol) fueron disueltos

en dimetil sulfóxido. Se añadió entonces trietilamina (0.06 mL, 0.45 mmol) a estos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((3-ter-butil-1-(3-cloro-fenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea (compuesto ejemplar 108) (56 mg, 57%).

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.94 (d, 1H, J=2.58Hz, Ar-H), 7.55 (m, 5H, Ar-H), 6.38 (d, 2H, J=7.14Hz, Ar-H), 4.40 (s, 2H, Ar-$CH_2$), 4.00 (m, 4H, acetidina-$CH_2$), 2.42 (m, 2H, acetidina-$CH_2$), 1.32 (s, 9H, Ar-$C(CH_3)_3$).

El ejemplo 101 fue preparado de manera similar.

**Síntesis del ejemplo 109:** 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea




**compuesto ejemplar 109**

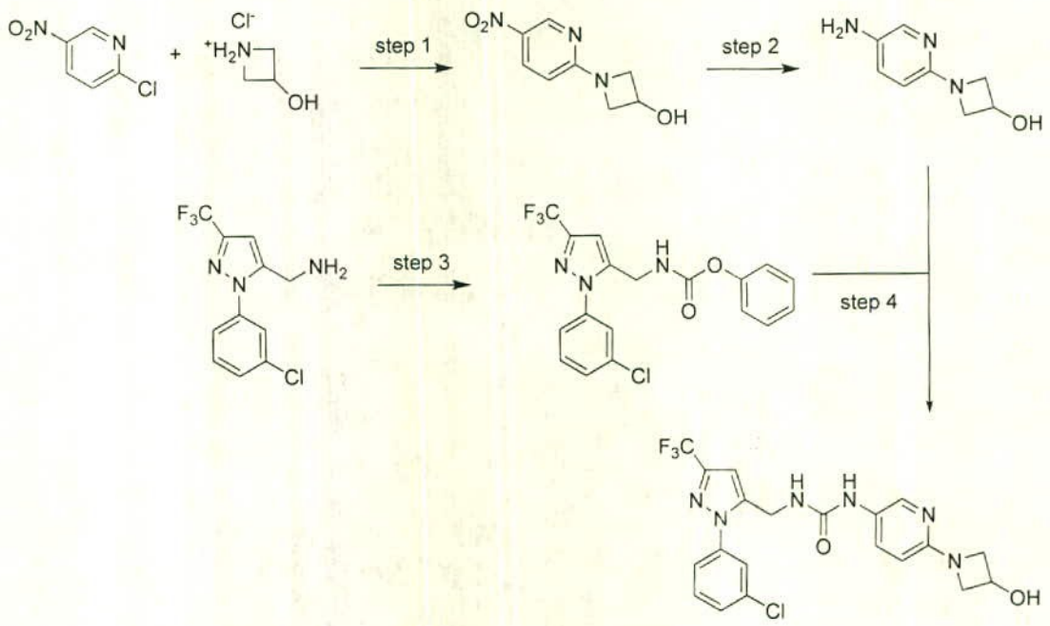
**Paso 1 - 3:** Como se describió para el ejemplo 108.

**Paso 4:** 6-(acetidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (60 mg, 0.22 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metan-amina (65 mg, 0.23 mmol) fueron disueltos en dimetil sulfóxido. Entonces se añadió trietilamina (0.06 mL, 0.45 mmol) a estos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(tri-fluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea (compuesto ejemplar 109) (80 mg, 80%).

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.94(d, 1H, J=2.58Hz, Ar-H), 7.63(m, 5H, Ar-H), 6.75(s, 1H, Ar-H), 6.47(d, 1H, J=8.79Hz, Ar-H), 4.45(s, 2H, Ar-$CH_2$), 4.00(m, 4H, acetidina-$CH_2$), 2.42(m, 2H, acetidina-$CH_2$).

**Síntesis del ejemplo 111:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea




example compound 111

**Paso 1:** A una solución fría de 2-cloro-5-nitropiridina (554 mg, 3.50 mmol, 1 eq) y cloruro de 3-hidroxiacetidinio (459 mg, 4.20 mmol, 1.2 eq) en dimetilformamida (7 mL), fueron añadidos 1.46 mL de trietilamina y la mezcla fue agitada durante 30 min después de cual se juzgó por CCF que la reacción había concluido. El disolvente fue evaporado, el residuo fue suspendido en 25 mL de agua y extraído con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las

fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua (2 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL) y secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano 1/2, v/v como eluyente) para obtener 1-(5-nitropiridin-2-il)acetidin-3-ol (572 mg, 84 %) como un sólido amarillo.

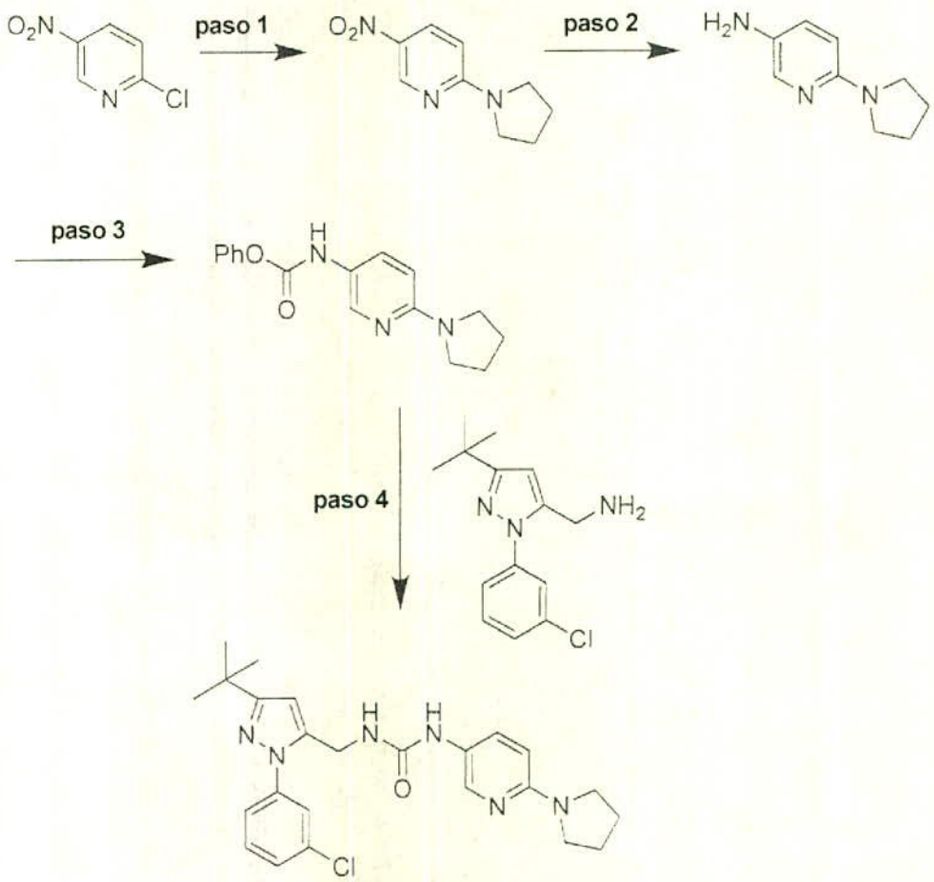
**Paso 2:** 1-(5-nitropiridin-2-il)acetidin-3-ol (570 mg, 2.92 mmol, 1 eq) fue disuelto en etanol (30 mL) y se hidrogeno usando un H-Cube 10 % de Pd/C (10 bar $H_2$, 1 mL/min). La mezcla fue evaporada para dar 1-(5-aminopiridin-2-il)acetidin-3-ol (480 mg) el cual fue usado sin mayor purificación.

**Paso 3:** A una disolución agitada de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metan-amina (551 mg, 2.00 mmol, 1 eq) en diclorometano (14 mL) fueron añadidos cloroformiato de fenilo (285 µL, 2.24 mmol, 1.12 eq) y trietilamina (333 µL, 2.4 mmol, 1.2 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue lavada con carbonato de sodio (c = 1 mol/L, 1x 20 mL), la fase acuosa fue extraída con diclorometano (2 x 10 mL) y las fases orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue evaporado y el residuo fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(5-aminopiridin-2-yloxy)etanol (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano 1/4, v/v como eluyente) hasta dar (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil-carbamato de fenilo (352 mg, 44 %).

**Paso 4**: A una solución, con agitación de, (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de fenilo (87 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) en acetonitrilo (6 mL) fue añadida trietilamina (90 µL, 0.66 mmol, 3.0 eq) seguida por 1-(5-aminopiridin-2-il)acetidin-3-ol (38 mg, 0.24 mmol, 1.02 eq) y se agitó durante 16 h a reflujo. La mezcla de reacción fue concentrada bajo vacío y el residuo fue purificado (cromatografía en columna, gel de sílice, acetato de etilo/metanol, 6/1, v/v como eluyente) para dar 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 111, 56 mg, 55 %).

Los ejemplos 110, 112-115 y 117 fueron preparados de manera similar. Los ejemplos 116 y 118-119 pueden ser preparados de manera similar.

**Síntesis del ejemplo 120**: 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il)urea




**compuesto ejemplar 120**

**Paso 1:** 2-cloro-5-nitropiridina (300 mg, 1.89 mmol), pirrolidina (0.19 mL, 2.27 mmol), carbonato de potasio (785 mg, 5.68 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (60 mg) fueron disueltos en acetonitrilo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y entonces fue concentrada bajo presión reducida. Entonces la mezcla fue extraída con acetato de etilo y fue lavada con agua. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina (317 mg, 87%).

**Paso 2:** 5-Nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina (317 mg, 1.65 mmol) fue disuelta en metanol. Se añadió a esta 10% de Pd/C (64 mg). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 1 h. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina (261 mg, 97%).

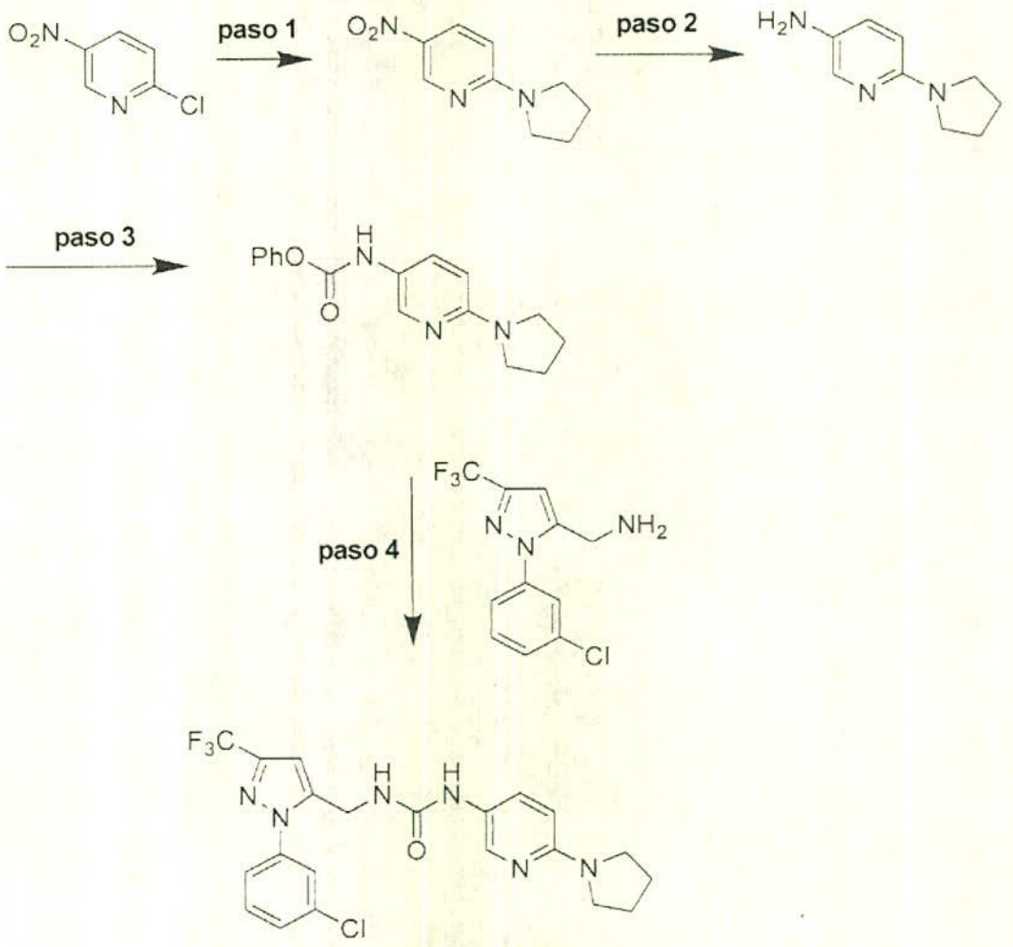
**Paso 3:** 6-(Pirrolidin-1-il)piridin-3-amina (261 mg, 1.6 mmol) fue disuelta en acetonitrilo. A la mezcla de reacción se añadió piridina (0.16 mL, 1.92 mmol) y cloroformiato de fenilo (0.21 mL, 1.68 mmol), respectivamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (218 mg, 48%).

**Paso 4:** 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (70 mg, 0.25 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (69 mg, 0.26 mmol) fueron disueltos en dimetil sulfóxido. Entonces se añadió trietilamina (0.07 mL, 0.49 mmol) a estos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-

(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 120) (99 mg, 88%).

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.92(d, 1H, J=2.37Hz, Ar-H), 7.56(m, 5H, Ar-H), 6.47(d, 1H, J=8.97Hz, Ar-H), 6.35(s, 1H, Ar-H), 4.40(s, 2H, Ar-$CH_2$), 3.42(m, 4H, pirrolidine-$CH_2$), 2.04(m, 4H, pirrolidine-$CH_2$), 1.32(s, 9H, Ar-$C(CH_3)_3$).

**Síntesis del ejemplo 121:** 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea




**compuesto ejemplar 121**

**Paso 1 - 3:** Como se describió para el ejemplo 120.

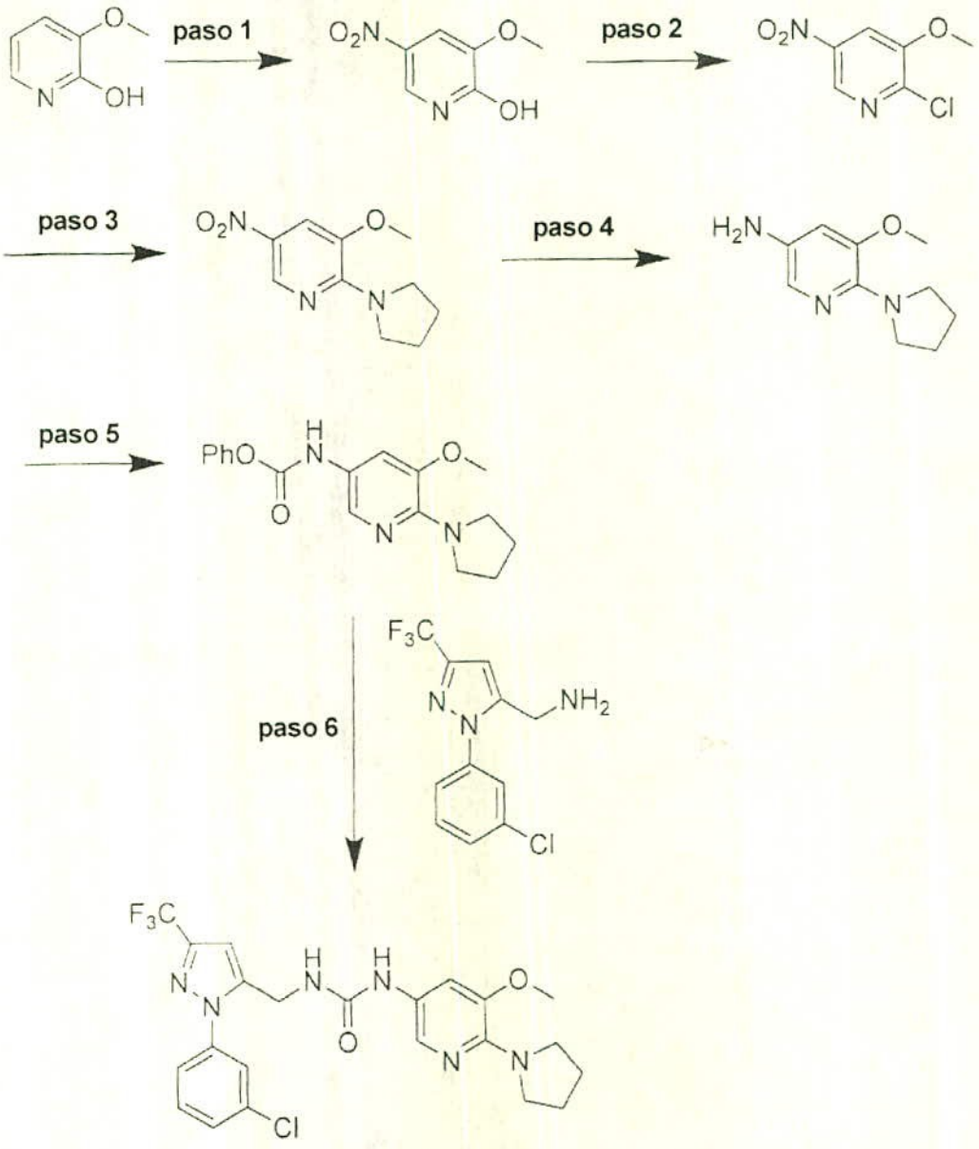
**Paso 4:** 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (70 mg, 0.25 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (72 mg, 0.26 mmol) fueron disueltos en dimetil sulfóxido. Entonces se añadió trietilamina (0.07 mL, 0.49 mmol) a este. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((1-(3-clorofenil)-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 121) (114 mg, 99%).

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.91(d, 1H, J=2.19Hz, Ar-H), 7.63(s, 1H, Ar-H), 7.57(m, 4H, Ar-H), 6.74(s, 1H, Ar-H), 6.47(d, 1H, J=8.61Hz, Ar-H), 4.45(s, 2H, Ar-$CH_2$), 3.42(m, 4H, pirrolidine-$CH_2$), 2.03(m, 4H, pirrolidine-$CH_2$).

El ejemplo 122 puede ser preparado de manera similar.

**Síntesis del ejemplo 123:** 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea




**compuesto ejemplar 123**

**Paso 1:** A una disolución de 3-metoxipiridin-2-ol (925 mg, 7.39 mmol) en ácido sulfúrico(7.4 mL) se añadió lentamente ácido nítrico (60%) (0.64 mL, 11.09 mmol) a 0 °C. Después de terminar la adición ácido nítrico, la mezcla de reacción fue calentada a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, entonces se añadió hielo triturado. Después de agitar durante 30 min, la solución fue filtrada para dar 3-metoxi-5-nitropiridin-2-ol (1.043 g, 83%).

**Paso 2:** 3-Metoxi-5-nitropiridin-2-ol (1.043 g, 6.13 mmol) y pentacloruro de fósforo (0.638 g, 3.07 mmol) fueron disueltos en cloruro de fosforilo (1.71 mL). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en hielo triturado y agitada durante 30 min. Entonces la mezcla fue basificada usando $Na_2CO_3$ a pH 7. La solución fue extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina (920 mg, 80%).

**Paso 3:** 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina (400 mg, 2.12 mmol), pirrolidina (0.21 mL, 2.55 mmol), carbonato de potasio (880 mg, 6.38 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (80 mg) fueron disueltos en acetonitrilo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y entonces fue concentrada bajo presión reducida. Entonces la mezcla fue extraída con acetato de etilo y fue lavada con agua. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 3-metoxi-5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina (458 mg, 97%).

**Paso 4:** 3-Metoxi-5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina (458 mg, 2.05 mmol) fue disuelta en metanol. Se añadió a este 10% de Pd/C (92 mg). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno

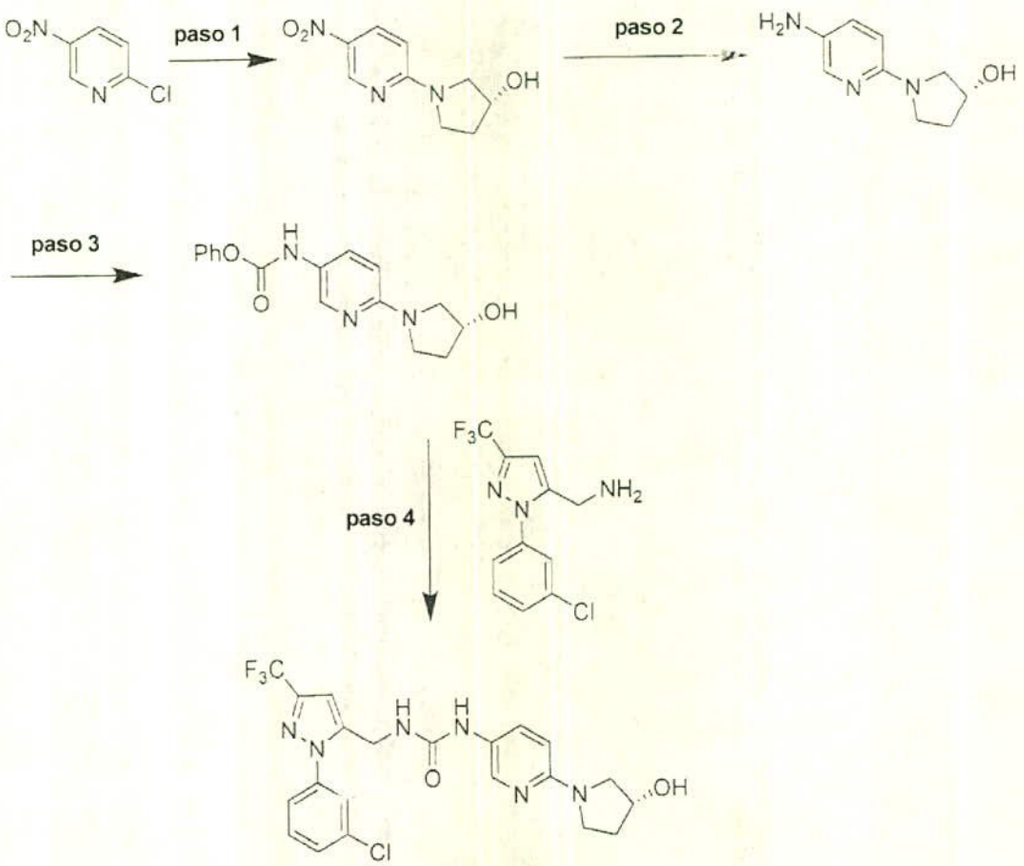
durante 1 h. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar 5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina (396 mg, 99%).

**Paso 5:** 5-Metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-*amina* (396 mg, 2.05 mmol) fue disuelta en acetonitrilo. A la mezcla de reacción se añadió piridina (0.20 mL, 2.46 mmol) y cloroformiato de fenilo (0.27 mL, 2.15 mmol), respectivamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (364 mg, 57%).

**Paso 6:** 5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (186 mg, 0.59 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metan-amina (172 mg, 0.62 mmol) fueron disueltos en dimetil sulfóxido. Entonces se añadió trietilamina (0.17 mL, 1.19 mmol) a estos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 123) (186 mg, 63%).

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.63(s, 1H, Ar-H), 7.56(m, 4H, Ar-H), 7.24(s, 1H, Ar-H), 6.75(s, 1H, Ar-H), 4.45(s, 2H, Ar-$CH_2$), 3.78(s, 3H, Ar-$OCH_3$), 3.53(m, 4H, pirrolidine-$CH_2$), 1.90(m, 4H, pirrolidine-$CH_2$).

**Síntesis del ejemplo 124:** (R)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 124

**Paso 1:** 2-cloro-5-nitropiridina (365 mg, 2.30 mmol), (R)-3-pirrolidinol (241 mg, 2.76 mmol), carbonato de potasio (955 mg, 6.91 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (73 mg) fueron disueltos en acetonitrilo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo

durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y entonces fue concentrada bajo presión reducida. Entonces la mezcla fue extraída con acetato de etilo y fue lavada con agua. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar (R)-1-(5-nitropiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (452 mg, 94%).

**Paso 2:** (R)-1-(5-Nitropiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (452 mg, 2.16mmol) fue disuelto en metanol. Se añadió a este 10% de Pd/C (91 mg). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar (R)-1-(5-aminopiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (386 mg, 99%).

**Paso 3:** (R)-1-(5-Aminopiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (386 mg, 2.16 mmol) fue disuelto en acetonitrilo. A la mezcla de reacción se añadió piridina (0.21 mL, 2.59 mmol) y cloroformiato de fenilo (0.29mL, 2.26 mmol), respectivamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de (R)-fenilo (125 mg, 19%).

**Paso 4:** 6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de (R)-fenilo (60 mg, 0.20 mmol) y (1-(3-cloro*fenil*)-3-(trifluorometil)-1H-*pira*zol-5-il)-metanamina

(58 mg, 0.21 mmol) fueron disueltos en dimetil sulfóxido. Entonces se añadió trietilamina (0.06 mL, 0.40 mmol) a estos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar (R)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 124) (186 mg, 64%).

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.92(d, 1H, J=1.77Hz, Ar-H), 7.62(s, 1H, Ar-H), 7.56(m, 4H, Ar-H), 6.74(s, 1H, Ar-H), 6.47(d, 1H, J=6.75Hz, Ar-H), 4.50(m, 1H, pirrolidinol-CH), 4.44(s, 2H, Ar-$CH_2$), 3.56(m, 4H, pirrolidinol-$CH_2$), 2.17(m, 2H, pirrolidinol-$CH_2$).

**Síntesis del ejemplo 125:** (S)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea

**Paso 1:** 2-cloro-5-nitropiridina (459 mg, 2.90 mmol), (S)-3-pirrolidinol (303 mg, 3.48 mmol), carbonato de potasio (1.202 g, 8.70 mmol) y 1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano (92 mg) fueron disueltos en acetonitrilo. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y entonces fue concentrada bajo presión reducida. Entonces la mezcla fue extraída con acetato de

etilo y fue lavada con agua. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna hasta (S)-1-(5-nitropiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (574 mg, 95%).

**Paso 2:** (S)-1-(5-Nitropiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (574 mg, 2.74 mmol) fue disuelto en metanol. Se añadió a este 10% de Pd/C (115 mg). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla fue filtrado a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar (S)-1-(5-aminopiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (491 mg, 99%).

**Paso 3:** (S)-1-(5-Aminopiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (491 mg, 2.74 mmol) fue disuelto en acetonitrilo. A la mezcla de reacción se añadió piridina (0.27 mL, 3.29 mmol) y cloroformiato de fenilo (0.36 mL, 2.88 mmol), respectivamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de (S)-fenilo (274 mg, 33%).

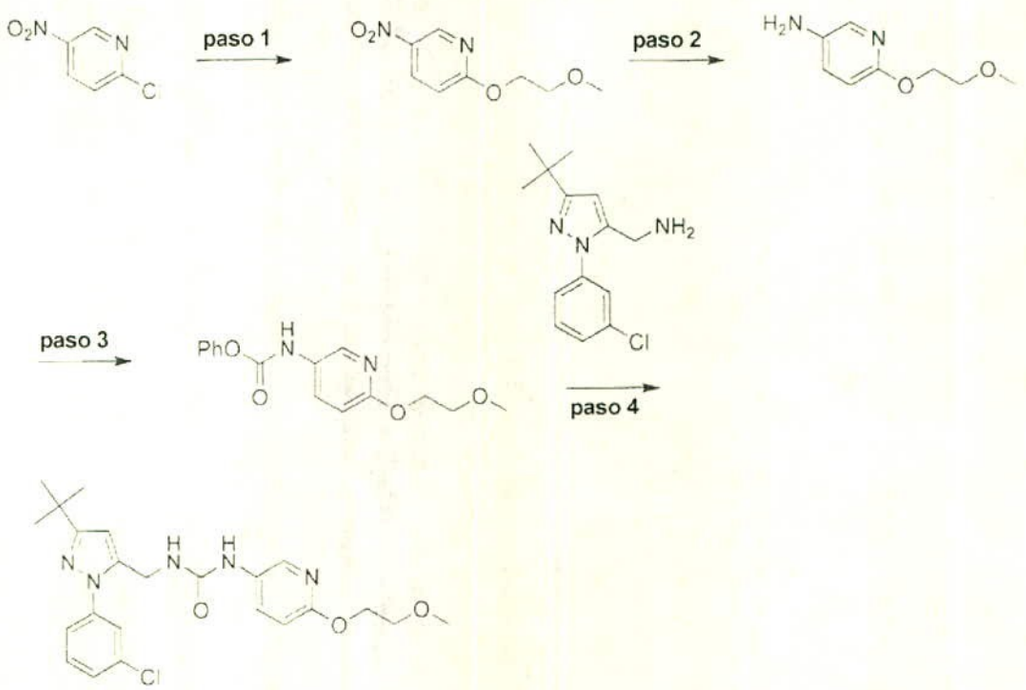
**Paso 4:** 6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-ilcarbamato de (S)-fenilo (138 mg, 0.46 mmol) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (133 mg, 0.48 mmol) fueron disueltos en dimetil sulfóxido. Entonces se añadió trietilamina (0.13 mL, 0.92 mmol) a estos. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la

noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar (S)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 125)(157 mg, 71%).

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$): δ 7.93(d, 1H, J=2.4Hz, Ar-H), 7.63(m, 1H, Ar-H), 7.57(m, 4H, Ar-H), 6.75(s, 1H, Ar-H), 6.49(d, 1H, J=9.3Hz, Ar-H), 4.51(m, 1H, pirrolidinol-CH), 4.45(s, 2H, Ar-$CH_2$), 3.59(m, 4H, pirrolidinol-$CH_2$), 2.15(m, 2H, pirrolidinol-$CH_2$).

**Síntesis del ejemplo 131:**

1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 131

**Paso 1**: 2-cloro-5-nitropiridina (5.00 g, 31.6 mmol, 1 eq) y 2-metoxietanol (2.52 g, 33.1 mmol, 1.05 eq) fueron disueltos en dimetilformamida (32 mL) y enfriados a 0 °C. Hidruro de sodio (60% p/p en aceite mineral, 1.30 mg, 32.5 mmol, 1.03 eq) fue añadido en porciones y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Después de concluida la reacción (CCF), fue añadido ácido acético (5 mL) y el solvente fue evaporado. El residuo fue suspendido en éter dietílico (100 mL) y filtrado. La fase de filtro fue lavada con diclorometano (2 x 50 mL), el filtrado fue evaporado y purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano 1/4, v/v como eluyente) para dar 2-(2-metoxietoxi)-5-nitropiridina (3.96 g, 63%) aldehído amarillo.

**Paso 2:** 2-(2-metoxietoxi)-5-nitropiridina (3.95 g, 19.9 mmol, 1 eq) fue disuelta en etanol (180 mL) e hidrogenada en un H-Cube usando 10% de Pd/C. La mezcla fue evaporada para dar 6-(2-metoxietoxi)piridin-3-amina (3.30 mg, 98%) aldehído incoloro el cual fue usado sin mayor purificación.

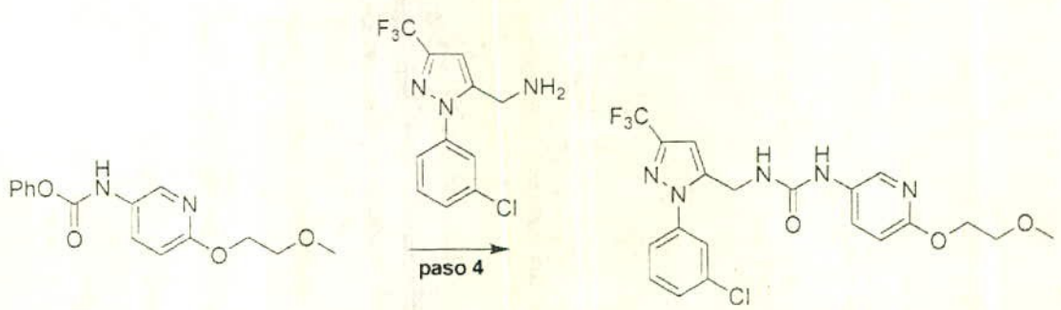
**Paso 3:** A una disolución agitada de 6-(2-metoxietoxi)piridin-3-amina (501 mg, 2.98 mmol, 1 eq) en acetona (10 mL) fue añadida piridina (722 µL, 8.94 mmol, 3 eq) seguido por cloroformiato de fenilo (489 µL, 3.87 mmol, 1.3 eq) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue evaporada y purificada por cromatografía en columna para dar 2-(5-aminopiridin-2-iloxi)etanol (gel de sílice, metil ter-butilo éter/metanol 1/1, v/v como eluyente) para dar 6-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (686 mg, 80%) aldehído incoloro.

**Paso 4:** A una disolución agitada de (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (102 mg, 0.387 mmol, 1.0 eq) en acetonitrilo (9 mL) fue añadida trietilamina (0.214 mL, 1.55 mmol, 4.0 eq) seguido por 6-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (113 mg, 0.395 mmol, 1.02 eq) y se agitó durante 16 h a reflujo. La mezcla de reacción fue concentrada bajo vacío y el residuo fue purificado (cromatografía en columna, gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano, 4/1, v/v como eluyente) para dar 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 131, 159 mg, 90%) aldehído incoloro.

El ejemplo 128 puede ser preparado de forma similar el ejemplo 130 fue preparado de manera similar.

**Síntesis del ejemplo 132:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea



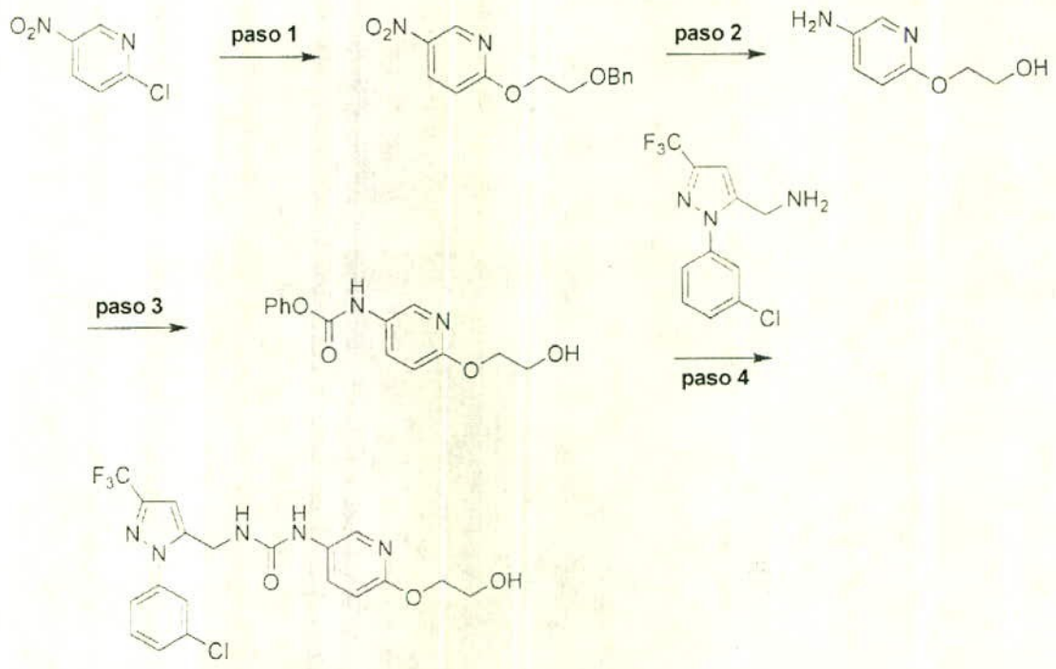

compuesto ejemplar 132

**Paso 1 - 3:** véase el compuesto ejemplar 131

**Paso 4:** A una disolución agitada de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina(108 mg, 0.392 mmol, 1.0 eq) en acetonitrilo (9 mL) fue añadida trietilamina(0.216 mL, 1.57 mmol, 4.0 eq) seguido por 6-(2-metoxietoxi)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (114 mg, 0.400 mmol, 1.02 eq) y se agitó durante 16 h a reflujo. La mezcla de reacción fue concentrada bajo vacío y el residuo fue purificado (cromatografía en columna, gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano, 4/1, v/v como eluyente) para dar 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 132, 156 mg; 85%) aldehído incoloro.

**Síntesis del ejemplo 133:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 133

**Paso 1**: 2-cloro-5-nitropiridina (1.51 g, 9.55 mmol, 1 eq) y 2-(benciloxi)etanol (1.53 g, 10.0 mmol, 1.05 eq) fueron disueltos en dimetilformamida (9 mL) y enfriados a 0 °C. Hidruro de sodio (60% p/p en aceite mineral, 392 mg, 9.84 mmol, 1.03 eq) fue añadido en porciones y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. Después de concluida la reacción (CCF), fue añadido ácido acético (1 mL) y el solvente fue evaporado. El residuo fue suspendido en éter dietílico (20 mL) y filtrado. La fase del filtro fue lavada con diclorometano (2 x 2 mL), el filtrado fue evaporado y purificado por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano 1/4, v/v como eluyente) para dar 2-(2-(benciloxi)etoxi)-5-nitropiridina (2.09 g, 80%) aldehído amarillo.

**Paso 2:** 2-(2-(benciloxi)etoxi)-5-nitropiridina (2.09 g, 7.61 mmol, 1 eq) fue disuelta en etanol (90 mL) e hidrogenada en H-Cube usando 10% de Pd/C. La mezcla fue evaporada y el residuo fue purificado por cromatografía en columna para dar 2-(5-aminopiridin-2-iloxi)etanol (gel de sílice, metil ter-butilo éter/MeOH 9/1, v/v como eluyente) para dar (209 mg, 18%) aldehído incoloro.

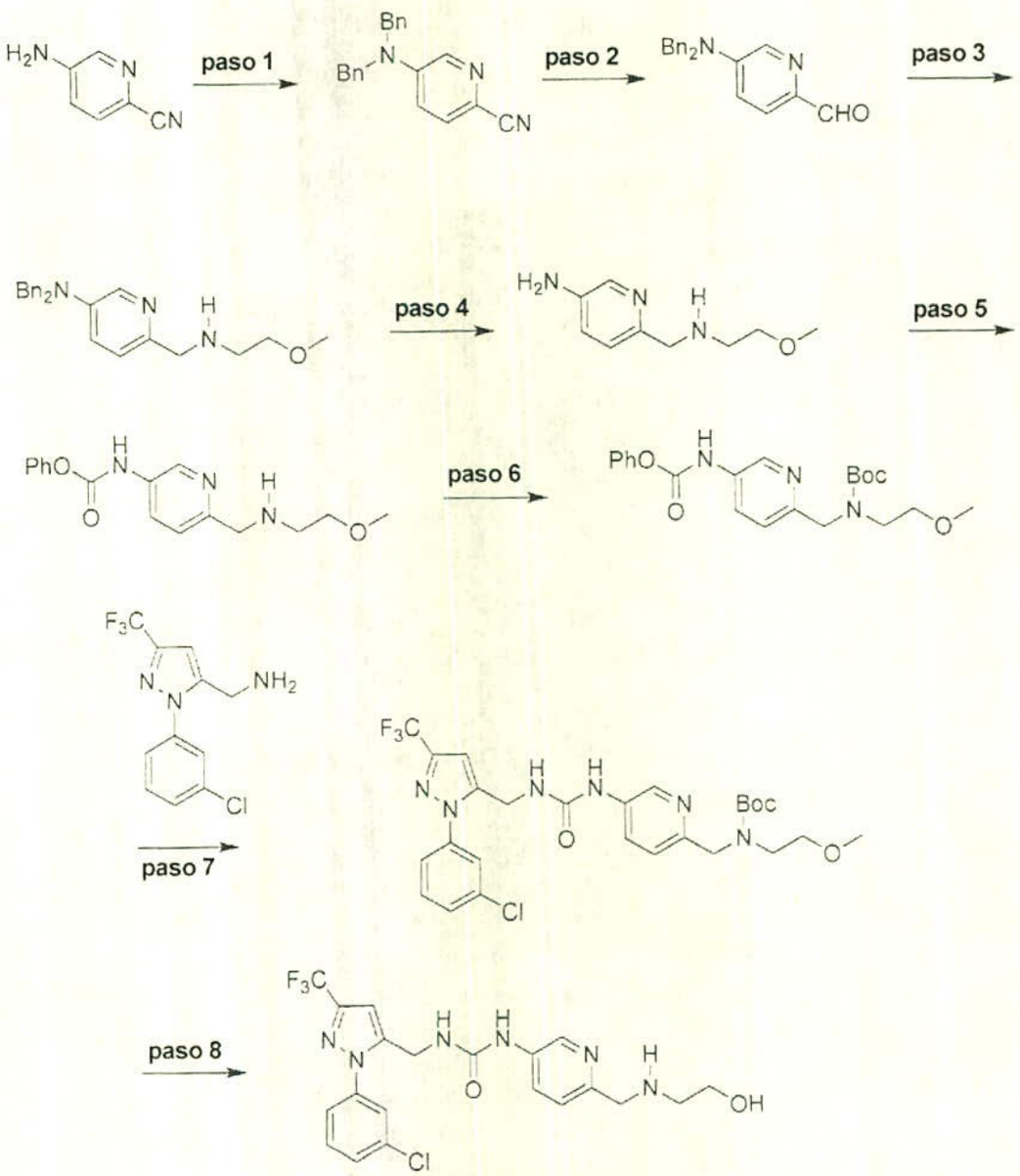
**Paso 3:** A una disolución agitada de 2-(5-aminopiridin-2-iloxi)etanol (209 mg, 1.36 mmol, 1 eq) en acetona (5 mL) fue añadida piridina (329 µL, 4.07 mmol, 3 eq) seguido por cloroformiato de fenilo (276 µL, 1.76 mmol, 1.3 eq) a 0 °C y se agitó temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue evaporada y purificada por cromatografía en columna para dar 2-(5-aminopiridin-2-iloxi)etanol (gel de sílice, metil ter-butilo éter/metanol 9/1, v/v como eluyente) para dar 6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (138 mg, 37%) aldehído incoloro.

**Paso 4:** A una disolución agitada de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina(62 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) en acetonitrilo (5 mL) fue añadida trietilamina (0.124 mL, 0.90 mmol, 4.0 eq) seguido por 6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (63 mg, 0.23 mmol, 1.02 eq) y se agitó durante 16 h a reflujo. La mezcla de reacción fue concentrada bajo vacío y el residuo fue purificado (cromatografía en columna, gel de sílice, acetato de etilo/n-hexano, 4/1, v/v como eluyente) para dar 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-

(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 133, 92 mg, 90%) aldehído incoloro.

**Síntesis del ejemplo 134:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietilamino)metil)piridin-3-il)urea




**compuesto ejemplar 134**

**Paso 1:** A una solución agitada de 5-aminopicolinonitrilo (10 g, 83.94 mmol, 1.0 eq) en

dimetilformamida (100 mL) fue añadido hidruro de sodio (6.0 g, 251.82 mmol, 3.0 eq) en porciones a 0 °C y entonces fue añadido bromuro de fenilo y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (200 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 150 mL) lavada con salmuera (150 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía usando gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (3:7) para obtener 5-(dibencilamino)picolinonitrilaldehído (17 g, 68%) amarillo.

**Paso 2:** A una disolución agitada de 5-(dibencilamino)picolinonitrilo (200 mg, 0.668 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) enfriada a -78 °C fue agregado DIBAL 1M en tolueno (1.3 mL, 1.337 mmol, 2.0 eq) y se agitó lentamente durante 3 h a -78 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (150 mL), extraída con acetato de etilo (70 mL x 2) y la fase orgánica fue lavada con salmuera (100 mL) y secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (2:3) para obtener 5-(dibencilamino)picolin-aldehído (100 mg, 50%) como un sólido.

**Paso 3:** A una disolución agitada de 5-(dibencilamino)picolinaldehído (50 mg, 0.615 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (30 mL) fue añadida 2-metoxietanamina(18.6 mg, 0.248 mmol, 1.5 eq), una cantidad catalítica de ácido acético (1 gota) y triacetoxiborohidruro de sodio (140 mg,

0.662 mmol, 2.0 eq) en porciones a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción fue neutralizada usando $NaHCO_3$ y fue diluida con agua (50 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 60 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo obtenido fue purificado con alúmina neutra usando acetato de etilo/éter de petróleo (3:7) como eluyente para obtener N,N-dibencil-6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-3-amina (35mg, 58%) como un sólido blanco.

**Paso 4:** N,N-dibencil-6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-3-amina (2 g, 8.3 mmol, 1.0 eq) fue disuelta en ácido sulfúrico conc. (5 mL) y calentada a 50°C durante 3 h. El pH≈9 de la mezcla de reacción fue ajustado con solución de NaOH 2N y extraída con acetato de etilo (2 x 100 mL). La fase orgánica fue separada y lavada con salmuera (2 x 10 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío para obtener 6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-3-amina (550 mg, 53%, aceite marrón).

**Paso 5:** A una disolución agitada de 6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-3-amina (800 mg, 4.4 mmol, 1.0 eq) en acetona (10 mL) fue añadida piridina (0.69 mL, 8.8 mmol, 2.0 eq) y cloroformiato de fenilo (55 mg, 4.4 mmol, 1.0 eq) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 mL), extraída con acetato de etilo (150 mL x 2) y la fse orgánica combinada fue separada y lavada con salmuera (100 mL), secada sobre

sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente para obtener 6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-3-ilcarbamato **de** fenilo (700 mg, 47%) como un sólido blanco mate.

**Paso 6:** A una disolución agitada de 6-((2-metoxietilamino)metil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (700 mg, 2.083 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadida trietilamina(0.57 mL, 4.166 mmol, 2.0 eq) y dicarbonato de di-ter-butilo (0.54 mL, 2.499 mmol, 1.2 eq) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 150 mL) y la fase orgánica combinada fue separada y lavada con salmuera (100mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (3:2) como eluyente para obtener 6-((2-metoxietil-N-ter-butoxicarbonil-amino)metil)piridin-3-ilcarbamato (650 mg, 68%) como un líquido viscoso incoloro.

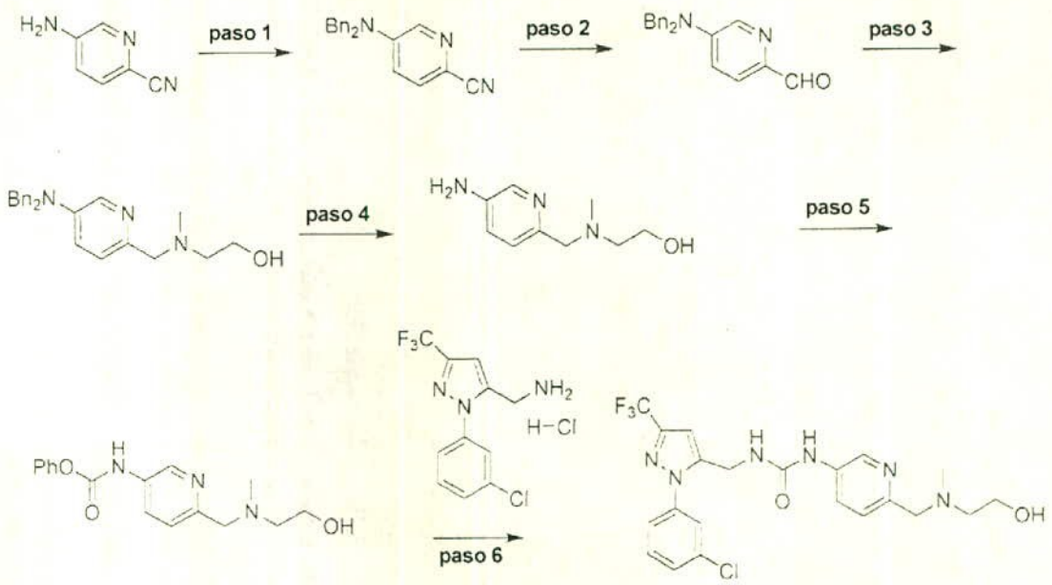
**Paso 7:** A una disolución agitada del compuesto 6-((2-metoxietil-N-ter-butoxicarbonil-amino)metil)-piridin-3-ilcarbamato (150 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadida trietilamina (0.1 mL, 0.74 mmol, y 2.0 eq) seguido por el compuesto (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (117 mg, 0.37 mmol, y 1.0 eq) a y se agitó a temperatura ambiente durante

16 h. Se evaporó el diclorometano, se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con (acetato de etilo 50 mL) se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) usando metanol/triclorometano (1:19) para obtener (5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)-piridin-2-il)metil(2-metoxietil)carbamato de ter-butilo (200 mg, 55%) como un sólido blanco.

**Paso 8:** A una disolución agitada de (5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-ureido)piridin-2-il)metil(2-metoxietil)carbamato de ter-butilo (200 mg, 0.343 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadido tribromuro de boro (0.68 mL, 0.686 mmol, 2.0 eq) y se agitó durante 3 h a -78 °C. La mezcla de reacción fue elaborada con sol. de $NaHCO_3$ (10 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 30 mL), lavada con salmuera (15 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por neutral cromatografía en columna de sílice neutra usando metanol/ diclorometano/amoniaco (1:4:0.5) como eluyente para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(6-((2-hidroxietilamino)metil)-piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 134, 90 mg, 56%) como un sólido blanco mate.

**Síntesis del ejemplo 135:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)piridin-3-il)urea




**Paso 1:** A una disolución agitada de 5-aminopicolinonitrilo (10 g, 83.94 mmol, 1.0 eq) en dimetilformamida (100 mL) fue añadido hidruro de sodio (60%) (6.0 g, 251.82 mmol, 3.0 eq) en porciones a 0 °C y entonces fue agregado bromuro de fenilo y se agitó durante 3h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con agua (200 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 150 mL) lavada con salmuera (150 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía usando gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (3:7) para obtener 5-(dibencilamino)picolinonitrilaldehído (17 g, 68%) amarillo.

**Paso 2:** A una disolución agitada de 5-(dibencilamino)picolinonitrilo (200 mg, 0.668 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) enfriada a -78 °C fue añadido DIBAL 1M en tolueno (1.3 mL, 1.337 mmol, 2.0 eq) y se agitó

lentamente durante 3 h a -78 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (150 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 70 mL) y la fase orgánica fue lavada con salmuera (100 mL) y secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (2:3) para obtener 5-(dibencilamino)picolinaldehído (100 mg, 50%) como un sólido.

**Paso 3:** A una disolución agitada de 5-(dibencilamino)picolinaldehído (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) fue añadido 2-(metilamino)etanol (37 mg, 0.49 mmol, 1.5 eq), una cantidad catalítica de ácido acético y triacetoxiborohidruro de sodio (175 mg, 0.827 mmol, 2.5 eq) en porciones a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción fue neutralizada usando $NaHCO_3$, diluida con agua (50 mL), y extraída con acetato de etilo (2 x 60 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo obtenido fue purificado con alúmina neutra usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente para obtener 2-(((5-(dibencilamino)piridin-2-il)metil)-(metil)amino)etanol (50 mg, 42%) como un sólido blanco.

**Paso 4:** 2-(((5-(dibencilamino)-piridin-2-il)metil)(metil)amino)etanol (3 g, 8.31 mmol, 1.0 eq) fue disuelto en ácido sulfúrico conc. (10 mL) y calentado a 50°C durante 3h. La mezcla de reacción fue enfriada, el pH ajustado a ~9 con solución de NaOH 2N y extraída con acetato de etilo (2 x 100 mL). La fase orgánica fue separada y lavada

con salmuera (2 x 10 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío para obtener 2-(((5-aminopiridin-2-il)metil)(metil)amino)-etanol (800 mg, 53%) como un aceite marrón. El compuesto aislado fue usado directamente para la siguiente etapa.

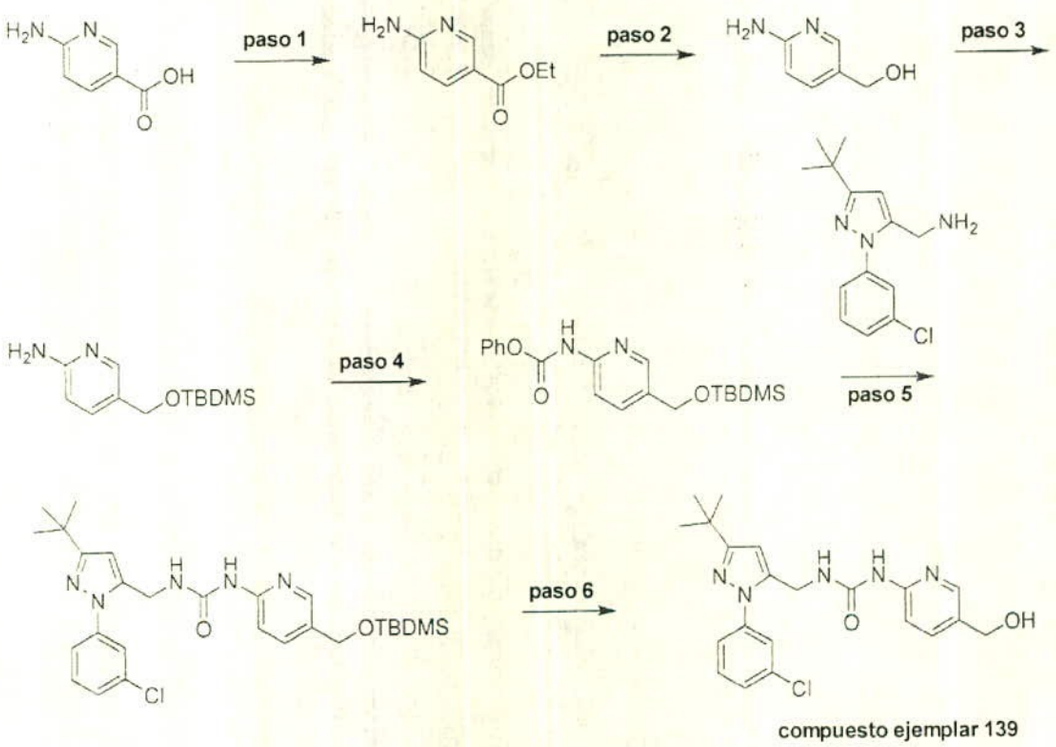
**Paso 5:** A una disolución agitada de 2-(((5-aminopiridin-2-il)metil)(metil)amino)etanol (600 mg, 3.30 mmol, 1.0 eq) en acetona (10 mL) fue añadida piridina (0.78 mL, 9.90 mmol, 3.0 eq) y cloroformiato de fenilo (0.41 mL, 3.30 mmol, 1.0 eq) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL) y la fase orgánica combinada fue separada y lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando metanol/triclorometano (1:19) como eluyente para obtener el compuesto 6-(((2-hidroxietil)-(metil)amino)metil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (300 mg, 23%) como un sólido blanco mate.

**Paso 6:** A una disolución agitada de clorhidrato de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (103.4 mg, 0.332 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (5 mL) fue añadida trietilamina (0.13 mL, 0.996 mmol, 3.0 eq) seguido por 6-(((2-hidroxietil)(metil)-amino)metil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (100 mg, 0.332 mmol, 1.0 eq) a y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El diclorometano es evaporado, entonces la mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL), extraída con acetato de etilo

(2 x 30 mL). a fase orgánica combinada fue lavada con salmuera (5 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna del gel de sílice (malla 100-200) usando metanol/triclorometano (3:17) para obtener el compuesto 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)-metil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 135, 70 mg, 43%) como un sólido blanco.

**Síntesis del ejemplo 139:**

1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)urea




compuesto ejemplar 139

**Paso 1:** A una disolución agitada de ácido 6-aminonicotinico (218 mg, 1.58 mmol) en etanol fue añadido lentamente cloruro de tionilo (0.56 mL, 4.74 mmol) a 0°C. La

mezcla de reacción fue agitada durante la noche bajo reflujo. Entonces la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente fue eliminado al vacío. Entonces esta fue disuelta en acetato de etilo y lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y filtrado. El filtrado fue concentrado al vacío. Se obtuvo el producto crudo 6-aminonicotinato de etilo (200 mg, crudo) con un rendimiento del 76%.

**Paso 2**: A una disolución agitada de hidruro de litio y aluminio (183 mg, 4.83 mmol) en tetrahidrofurano se añadió lentamente solución de 6-aminonicotinato de etilo (200 mg, 1.21 mmol) en tetrahidrofurano a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 30 minutos entonces a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla fue elaborada a 0 °C con HCl 1N hasta que el pH fue 3, entonces se basificó con solución de carbonato de sodio hasta que el pH fue 7. Entonces la mezcla fue filtrada usando celita para remover el residuo de LAH y esta fue disuelta en acetato de etilo y lavada con solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío. Se obtuvo el producto crudo de (6-aminopiridin-3-il)-metanol (55 mg, crudo) con un rendimiento del 75%.

**Paso 3**: A una disolución agitadade (6-aminopiridin-3-il)metanol (55 mg, 0.44 mmol) en dimetilformamida fueron añadidos imidazol (60 mg, 0.88 mmol) y ter-butildimetilclorosilano (66 mg, 0.44 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 h. La

mezcla fue disuelta en acetato de etilo y lavada con agua varias veces. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue removido al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo 5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-amina (44 mg) con un rendimiento del 42%.

**Paso 4:** A una disolución agitada de 5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-amina (44 mg, 0.18 mmol) en tetrahidrofurano y acetonitrilo como cosolvente fueron añadidos cloroformiato de fenilo (0.03 mL, 0.20 mmol) y piridina (0.018 mL, 0.22 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla fue disuelta en acetato de etilo y lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue removido al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo 5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il-carbamato de fenilo (52 mg) con un rendimiento del 79%.

**Paso 5:** A una disolución agitada de 5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-ilcarbamato de fenilo (50 mg, 0.15 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina(40 mg, 0.15 mmol) en acetonitrilo fue añadida 4-dimetilaminopiridina (30 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a 50 °C. La mezcla fue disuelta en acetato de etilo y lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue removido al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna.

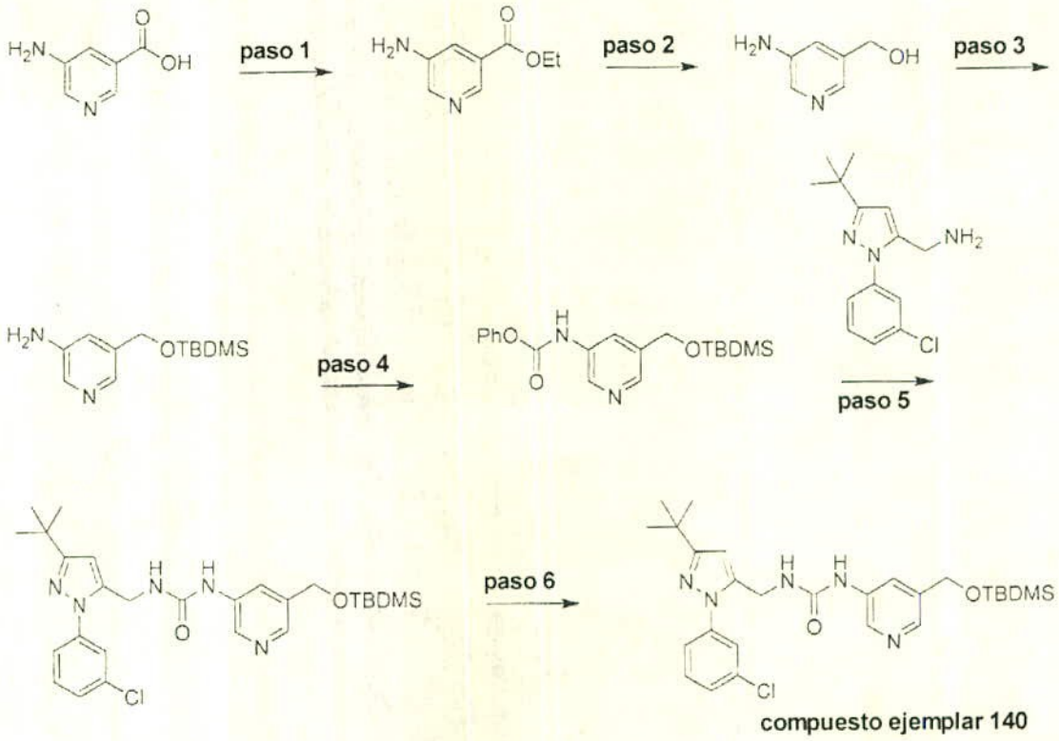
Se obtuvo 1-((3-Tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)-urea (68 mg) con un rendimiento del 86%.

**Paso 6:** A una disolución agitada de 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-2-il)urea (68 mg, 0.13 mmol) en tetrahidrofurano fue añadido fluoruro de tetra-n-butilamonio 1M (0.26 mL, 0.26 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 18 h a temperatura ambiente. Entonces fue añadida otra porción de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1M (0.39 mL, 0.39 mmol) y la mezcla fue agitada durante otras 4 h. La mezcla fue elaborada con solución saturada de bicarbonato de sodio, después disuelta en acetato de etilo y lavada con agua. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)urea (compuesto ejemplar 139, 31 mg) con un rendimiento del 56%.

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$) 8.08 (s, 1H, Ar), 7.66 (dd, 1H, J=8.57 Hz, Ar), 7.52 (m, 1H, Ar), 7.44 (m amplio, 3H, J=7.42-7.47, Ar), 6.98 (d, 1H, J=8.43 Hz, Ar), 6.35 (s, 1H, pirazol), 4.55 (s, 2H, CH2), 4.53 (s, 2H, CH2), 1.31 (s, 9H, t-butilo)

**Síntesis del ejemplo 140:**

1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 140

**Paso 1:** A una disolución agitada de ácido 5-aminonicotínico (300 mg, 2.17 mmol) en etanol fue añadido lentamente cloruro de tionilo (0.47 mL, 6.51 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada durante la noche bajo reflujo. Entonces la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente fue eliminado al vacío. Entonces el crudo de reacción fue disuelto en acetato de etilo y lavado con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío. Se obtuvo el producto crudo de 5-aminonicotinato de etilo (315 mg, crudo) con un rendimiento del 89%.

**Paso 2:** A una disolución agitada de hidruro de litio y aluminio (254 mg, 5.36 mmol) en tetrahidrofurano se añadió lentamente solución de 5-aminocicotinato de etilo (223

mg, 1.34 mmol) en tetrahidrofurano a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada a 0 °C durante 30 minutos y entonces a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla fue elaborada a 0 °C con HCl 1N hasta pH 3, entonces se basificó con solución de carbonato de sodio hasta pH 7. Entonces la mezcla fue filtrada usando celita para remover el residuo de LAH y disuelta en acetato de etilo y lavada con solución saturada de carbonato de sodio. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío. Se obtuvo el producto crudo de (5-aminopiridin-3-il)metanol (111 mg, crudo) con un rendimiento del 54%.

**Paso 3:** A una disolución agitada de (5-aminopiridin-3-il)metanol (87 mg, 0.89 mmol) en dimetilformamida fueron añadidos imidazol (12 mg, 1.77 mmol) y ter-butildimetilclorosilano (134 mg, 0.89 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla fue disuelta en acetato de etilo y lavada con agua varias veces. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo 5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-piridin-3-amina (132 mg) con un rendimiento del 50%.

**Paso 4:** A una disolución agitada de 5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-amina (132 mg, 0.55 mmol) en tetrahidrofurano y acetonitrilo como cosolvente fueron añadidos cloroformiato de fenilo (0.073 mL, 0.58 mmol) y piridina (0.054 mL, 0.66 mmol). La mezcla de reacción fue

agitada durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida en acetato de etilo y lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y filtrada. El filtrado fue concentrado al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo 5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (171 mg) con un rendimiento del 86%.

**Paso 5:** A una disolución agitada de 5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (80 mg, 0.22 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina(59 mg, 0.22 mmol) en acetonitrilo fue añadida 4-dimetilaminopiridina (27 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a 50°C. La mezcla fue diluida en acetato de etilo y lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y filtrada. El filtrado fue removido al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo 1-((3-Tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-il)urea (86 mg) con un rendimiento del 73%.

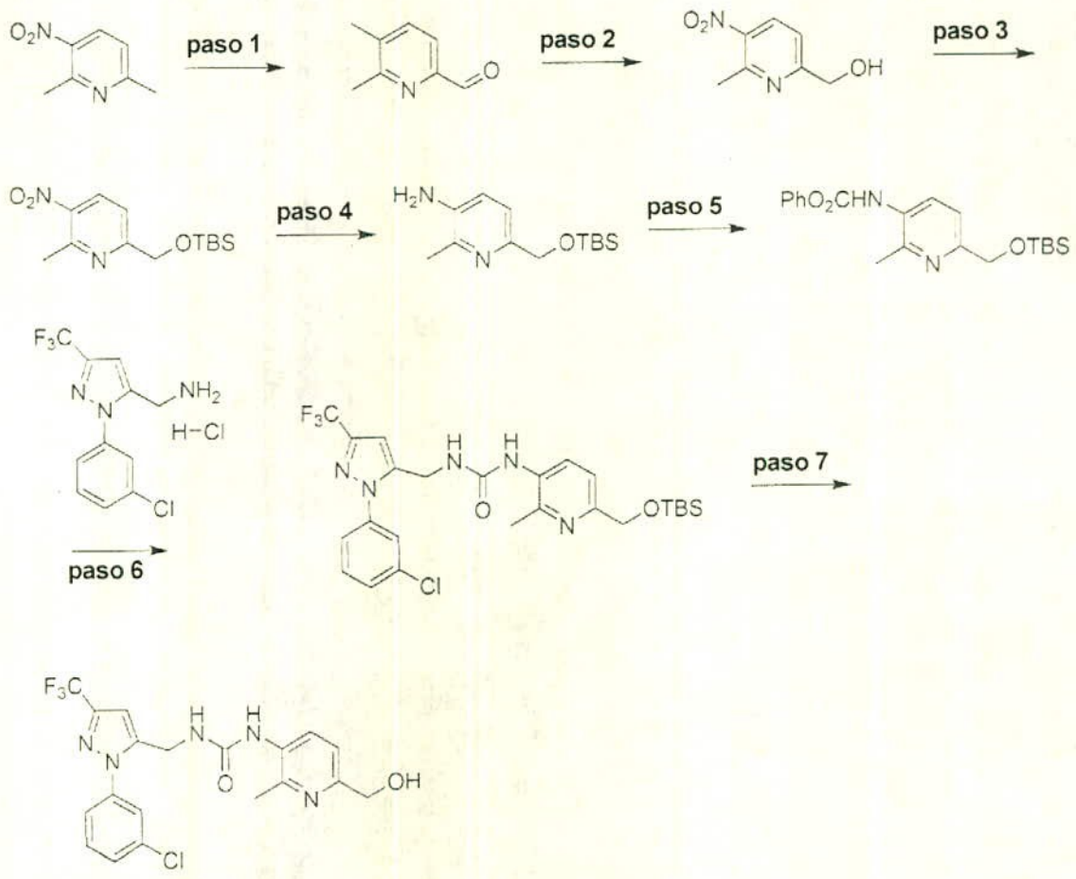
**Paso 6:** A una disolución agitada de 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-il)urea (86 g, 0.16 mmol) en tetrahidrofurano fue añadido fluoruro de tetra-n-butilamonio 1M (0.18 mL, 0.18 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante 18h a temperatura ambiente. Entonces fue añadida otra porción de fluoruro de tetra-n-butilamonio 1M (0.47 mL, 0.47 mmol) y la mezcla fue agitada durante otras

4h. La mezcla fue elaborada con solución saturada de bicarbonato de sodio y entonces diluida en acetato de etilo y lavada con agua. La fase orgánica fue secada (sulfato de magnesio) y filtrada. El filtrado fue removido al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna. Se obtuvo 1-((3-Tert-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(5-((ter-butil-dimetilsililoxi)metil)piridin-3-il)-urea (compuesto ejemplar 140) (65 mg) con un rendimiento del 96%.

$^1$H RMN (300 MHz, $CD_3OD$) 8.43 (d, 1H, J=2.37 Hz, Ar), 8.13 (s, 1H, Ar), 7.91 (s, 1H, Ar), 7.56 (t, 1H, J=2.01 Hz, Ar), 7.48 (m amplio, 3H, 7.43-7.54, Ar), 6.37 (s, 1H, pirazol), 4.62 (s, 2H, CH2), 4.44 (s, 2H, CH2), 1.32 (m, 9H, t-butilo).

**Síntesis del ejemplo 141:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 141

**Paso 1:** A una disolución agitada de 2,6-dimetil-3-nitropiridina (3 g, 19.5 mmol, 1.0 eq) en 1,4-dioxano (20 mL) fue añadido dióxido de selenio (2.625 g, 28.80 mmol, 1.2 eq) y la mezcla de reacción fue agitada durante 16h a 100°C. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un lecho de celita y el filtrado concentrado bajo presión reducida para obtener 5,6-dimetilpicolinaldehído (3.0 g, 95%) como un líquido marrón.

**Paso 2:** A una disolución agitada de 5,6-dimetilpicolinaldehído (3.0 g, 18.2 mmol, 1.0 eq) en metanol (20 mL) fue añadido $NaBH_4$ (720 mg, 18.2 mmol, 1 eq) a 0°C y entonces se agitó durante 1h a 0°C. La mezcla de reacción fue

elaborada con agua-hielo (10 mL) y concentrada bajo presión reducida, extraída con diclorometano (2 x 50mL), y concentrada para obtener (6-metil-5-nitropiridin-2-il)metanol (2.4 g, ~ 75%).

**Paso 3:** A una disolución agitada de (6-metil-5-nitropiridin-2-il)metanol (500 mg, 3.01 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadido imidazol (410 mg, 6.02 mmol, 2 eq) seguido por TBDMSCl (500 mg, 3.313 mmol, y 1.1 eq) a 0°C y se agitó durante 1h a 0°C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL), extraída con diclorometano (2 x 50 mL) y concentrada para obtener 6-((ter-butildimetil-sililoxi)metil)-2-metil-3-nitropiridina (800 mg, ~94%).

**Paso 4:** A una solución agitada de 6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-2-metil-3-nitropiridina (800mg, 3.54 mmol, 1.0 eq) en metanol (50 mL) fue añadido Pd/C (400 mg) y se agitó bajo 40 psi de $H_2$ durante 16 h. La mezcla de reacción fue pasada a través y el filtrado concentrado bajo presión reducida para obtener 6-((ter-butildimetilsililoxi)-metil)-2-metilpiridin-3-amina (700 mg, 95%).

**Paso 5:** A una disolución agitada de 6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpiridin-3-amina (700mg, 2.7 mmol, 1.0 eq) en acetona (20 mL) fueron añadidos piridina (639 mg, 8.1 mmol, 3.0 eq) y cloroformiato de fenilo (422 mg, 2.7 mmol, 1.0 eq) a 0°C y se agitó a 0°C durante 4h. La acetona fue evaporada y el residuo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) como eluyente

para obtener 6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpiridin-3-ilcarbamato fenilo (1.0 g, 90%) como un sólido pegajoso.

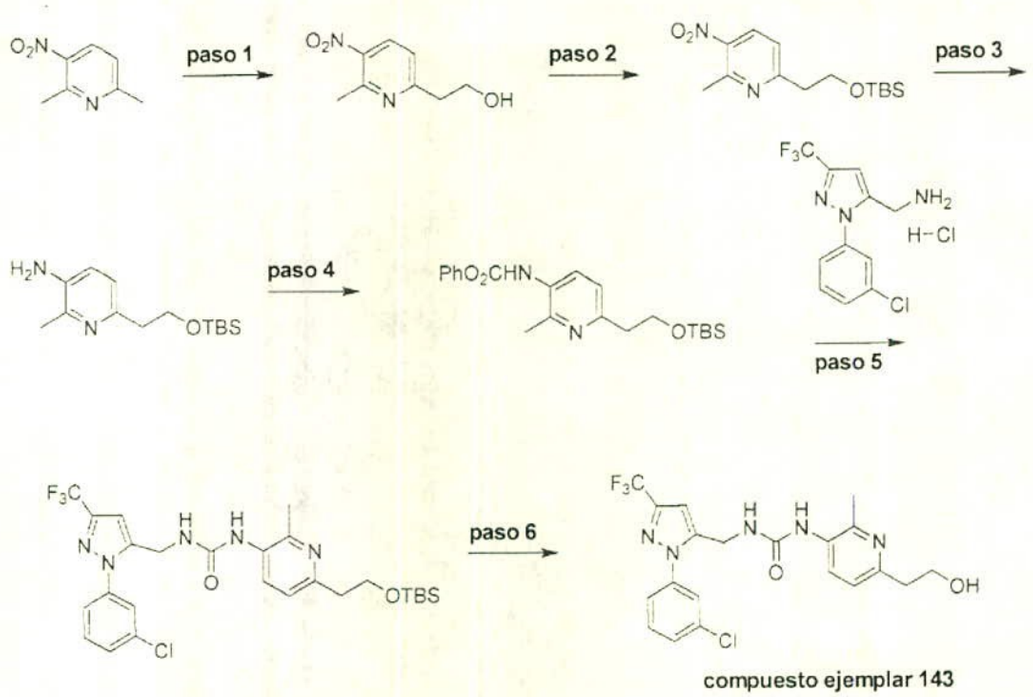
**Paso 6:** A una disolución agitada de 6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpiridin-3-ilcarbamato de fenilo (180 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (20 mL) fueron añadidos trietilamina(154 mg, 1.44 mmol, 3 eq) y clorhidrato de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (150 mg, 0.48 mmol, 1.0 eq) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 12h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y lavada con agua y extraída con diclorometano, secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida para obtener 1-(6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-2-metil-piridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea (300 mg, ~ 70%) como un sólido blanco.

**Paso 6:** A una disolución agitada de 1-(6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-2-metilpiridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea (300 mg, 0.541 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) fue agregado HCl 2N (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3h y el tetrahidrofurano fue evaporado. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con agua, secado sobre sulfato de sodio y evaporado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando metanol/diclorometano (1:9) como

eluyente para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-2-metil-piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 141) (120 mg, ~ 40%) como un sólido blanco mate.

**Síntesis del ejemplo 143:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(6-(2-hidroxietil)-2-metilpiridin-3-il)urea




**Paso 1**: A una disolución agitada de 2,6-dimetil-3-nitropiridina (200mg, 1.3 mmol, 1.0 eq) en etanol (10 mL) fue añadido formaldehído ac. al 40% (15 mL) seguido por agua (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 48h a 200°C. El solvente acuoso fue evaporado y el producto crudo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (2:8) como eluyente para obtener 2-(6-metil-5-nitropiridin-2-il)etanol (220 mg, 55%) comom líquido amarillo.

**Paso 2**: A una disolución agitada de 2-(6-metil-5-nitropiridin-2-il)etanol (300 mg, 1.6 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (20 mL) fue añadido imidazol (217mg, 3.2 mmol, 2 eq) a 0 °C seguido por TBDMSCl (264 mg, 1.76 mmol, 1.1eq) y se agitó durante 1h a 0°C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL), y extraída en diclorometano (2 x 50 mL), secada y concentrada para obtener 6-(2-(ter-butil-dimetilsililoxi)etil)-2-metil-3-nitropiridina (400 mg, 82%).

**Paso 3**: A una disolución agitada de 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2-metil-3-nitropiridina (400 mg, 1.35 mmol, 1.0 eq) en metanol (50 mL) fue añadido 10% de Pd/C (150 mg) y se agitó bajo una atmósfera de $H_2$ durante 16h a 40 psi. La mezcla de reacción fue pasada a través de celita, y el filtrado evaporado bajo presión reducida para obtener 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2-metilpiridin-3-amina (300 mg, 83%).

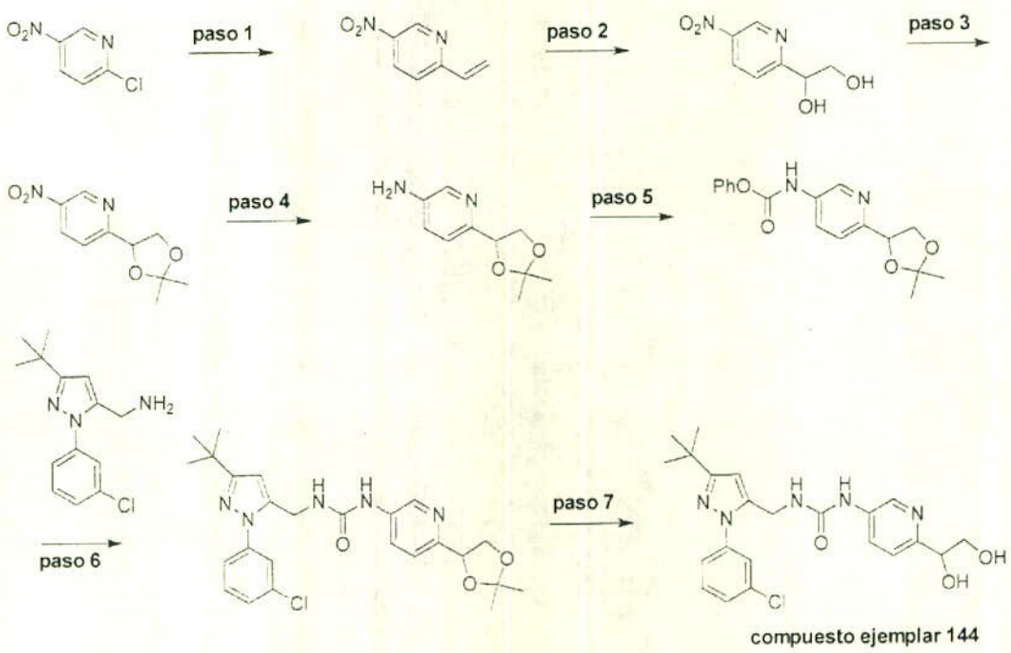
**Paso 4**: A una disolución agitada de 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2-metilpiridin-3-amina (300 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq) en acetona (20 mL) fue añadida piridina (265 mg, 3.36 mmol, 3.0 eq) y cloroformiato de fenilo (176 mg, 1.12 mmol, 1.0 eq) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 4h. La acetona fue evaporada y el residuo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) como eluyente para obtener 6-(2-(ter-butildimetil-sililoxi)etil)-2-metilpiridin-3-ilcarbamato de fenilo (213 mg, 48%) como un sólido pegajoso.

**Paso 5:** A una disolución agitada de 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2-metilpiridin-3-ilcarbamato de fenilo (213 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (5mL) fueron añadidos trietilamina(176 mg, 1.65 mmol, 3eq), clorhidrato de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (171 mg, 0.55 mmol, 1.0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura durante 12 h. Entonces la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y lavada dos veces con agua y extraída en diclorometano, secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida para obtener 1-(6-(2-(ter-butildimetil-sililoxi)etil)-2-metilpiridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea (300 mg, 80%) como un líquido amarillo.

**Paso 6:** A una disolución agitada de 1-(6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-2-metilpiridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea (300 mg, 0.528 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) fue agregado HCl 2N (10 mL), a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4h y concentrada y diluida con acetato de etilo (20mL) y lavada dos veces con agua, secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. Este producto crudo purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando metanol/diclorometano (1:9) como eluyente para obtener 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(6-(2-hidroxietil)-2-metilpiridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 143) (60 mg, 25%) como un sólido blanco.

**Síntesis del ejemplo 144:**

1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)urea




**Paso 1:** A la solución de 2-cloro-4-nitropiridina (500 mg, 3.15 mmol) en tetrahidrofurano fueron añadidos LiCl (936 mg, 22.08 mmol, 7 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (547 mg, 0.47 mmol, 0.15 eq) y tributilvinil estaño (1.84 mL, 6.31 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante la noche bajo atmósfera de nitrógeno. La CCF mostró el consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida en acetato de etilo y la fase orgánica fue lavada con solución saturada de fluoruro de potasio y entonces extraída con acetato de etilo. La parte orgánica fue lavada con salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el

producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 5-nitro-2-vinilpiridina (350 mg, 74%)

**Paso 2:** A la solución de 5-nitro-2-vinilpiridina (350 mg, 2.33 mmol) en acetona fue añadido, bajo atmósfera de nitrógeno, tetraóxido de osmio gaseoso al 0.5% (en agua) (2.36 mL, 0.05 mmol, 0.02 eq) y N-óxido de 4-metilmorfolina al 50% (en agua) (1.66 mL, 6.99 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4h. La CCF mostró el consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo, el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-(5-nitropiridin-2-il)etan-1,2-diol ( 368 mg, 86%).

**Paso 3:** Una solución de 1-(5-nitropiridin-2-il)etan-1,2-diol (368 mg, 2.00 mmol) en diclorometano fue tratada con $ZrCl_4$ (47 mg, 0.20mmol, 0.1 eq) y 2,2-metoxipropano (0.3 mL, 2.40 mmol, 1.2 eq). La mezcla fue agitada durante 4 h a temperatura ambiente. La CCF mostró el consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo el cual fue purificado por cromatografía en columna para dar la 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-nitropiridina ( 311 mg, 69%)

**Paso 4:** Fue disuelta 2-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-5-nitropiridina (311 mg, 1.38 mmol) en metanol y tetrahidrofurano(1:1, 15 mL). 10% de Pd/C (31 mg, 10%)Fue añadido a esta. La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3h bajo $H_2$. La CCF mostró el consumo total del material inicial. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 6-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridin-3-amina (201 mg, 75%).

**Paso 5:** 6-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridin-3-amina (201 mg, 1.04 mmol) fue disuelta in acetonitrilo (3 mL) y tetrahidrofurano (4 mL). A la mezcla de reacción se añadió piridina (0.10 mL, 1.24 mmol, 1.2 eq) y cloroformiato de fenilo (0.14 mL, 1.09 mmol, 1.05 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 3h bajo una atmósfera de nitrógeno. La CCF mostró el consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La parte orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 6-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (321 mg , 99%).

**Paso 6:** A una disolución de 6-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (79 mg, 0.251 mmol) en $CH_3CN$ fueron añadidas 4-dimetilaminopiridina (31 mg, 0.251 mmol) y (3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-

il)metanamina (66 mg, 0.251 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 50°C durante la noche. La CCF mostró el consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridin-3-il)urea (111 mg, 91%).

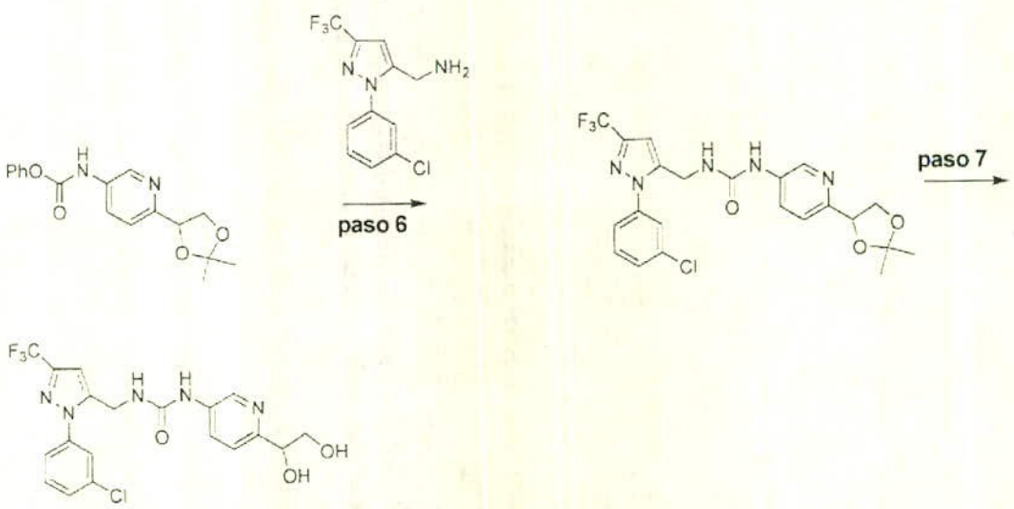
**Paso 7:** A una disolución de 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridin-3-il)urea (111 mg, 0.229 mmol) en metanol fue añadido $ZrCl_4$ (5 mg, 0.0229 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 35°C durante la noche. La CCF mostró el consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 144) (21 mg, 21%).

$^1$H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8.79 (s amplio, 1H), 8.44 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, $J$ = 8.61 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.32 (d, $J$ = 8.43 Hz, 1H), 6.84 (t amplio, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.27 (d, $J$ = 4.74 Hz, 1H), 4.65 (t, $J$ =

5.7 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.67 Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 9.87 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H)

**Síntesis del ejemplo 145:**

1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 145

**Paso 1 - 5:** véase el compuesto ejemplar 102.

**Paso 6:** A una disolución de 6-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (200 mg, 0.64 mmol) en acetonitrilo (3 mL) fueron añadidas 4-dimetil-aminopiridina (78 mg, 0.64 mmol, 1 eq) y (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (192 mg, 0.70 mmol, 1.1 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 50°C durante la noche. La CCF mostró el consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue

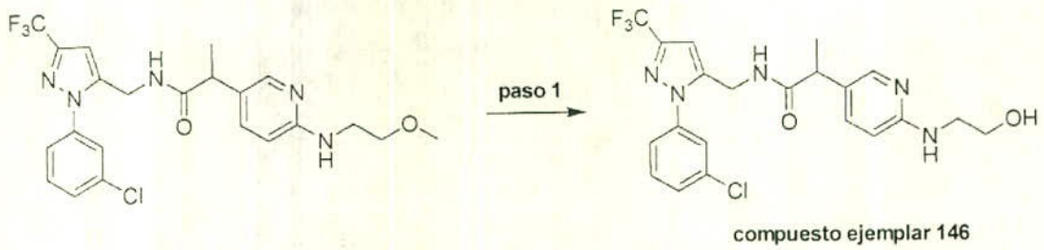
secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-piridin-3-il)urea ( 303 mg, 96% )

**Paso 7**: A una disolución de 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)piridin-3-il)urea (303 mg, 0.61 mmol) en metanol fue añadido $ZrCl_4$ (28mg, 0.12 mmol, 0.3 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue calentada a 35 $^0$C durante la noche. La CCF mostró el consumo total del material inicial. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna para dar 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 145) (102 mg, 37%).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, 1H, Ar), 7.86 (dd, 1H, J=2.1 Hz, 8.5 Hz, Ar), 7.64 (c, 1H, Ar), 7.51-7.56 (m, 3H, Ar), 7.45 (d, 1H, J=8.4 Hz, Ar), 6.75 (s, 1H, pirazol), 4.69 (m, 1H, CH), 4.48 (s, 2H, CH2), 3.60-3.80 (m, 2H, CH2).

**Síntesis del ejemplo 146:**

N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)propanamida

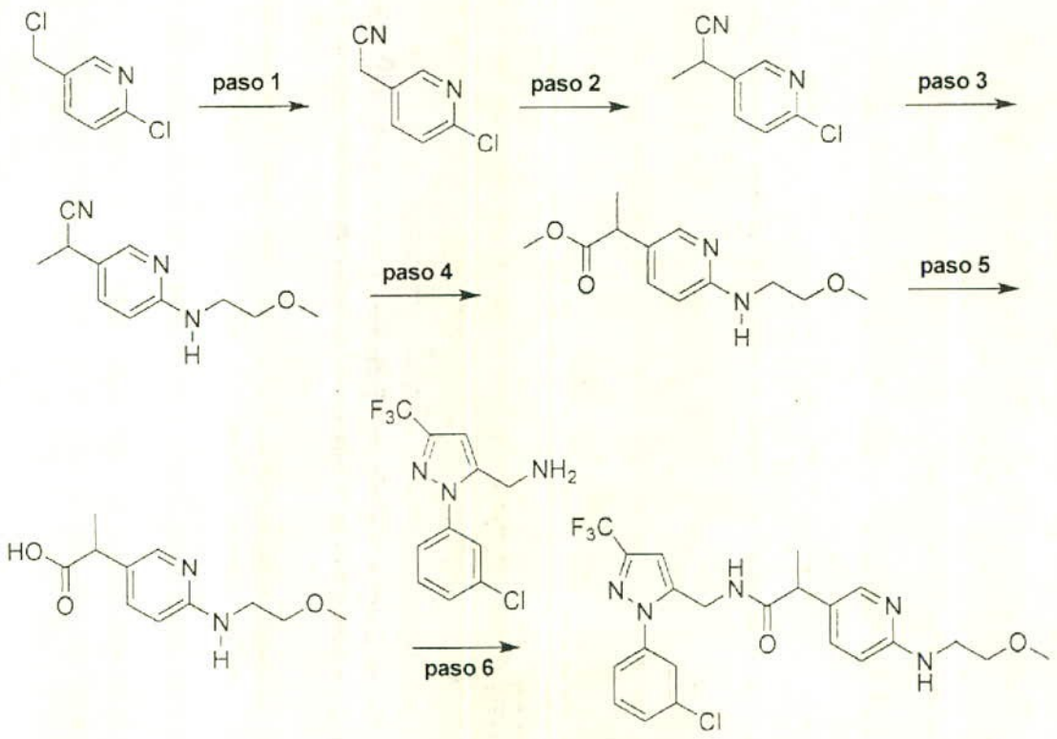



compuesto ejemplar 146

**Paso 1:** A una disolución agitada de N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)propanamida (compuesto ejemplar 147, 300 mg, 0.623 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadido tribromuro de boro 1M en diclorometano (1.87 mL, 1.871 mmol, 3.0 eq) a -78 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3h y pH≈8 fue ajustado con $NaHCO_3$, se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL) y la fase orgánica combinada fue separada y lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando metanol/triclorometano (1:9) como eluyente para obtener N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)propanamida(compuesto ejemplar 146) (140 mg, 48%) como un sólido blanco mate.

**Síntesis del ejemplo 147:**

N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)propanamida




compuesto ejemplar 147

**Paso 1:** A una disolución agitada de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1 g, 6.17 mmol, 1.0 eq) en etanol (10 mL) fue añadida gota a gota una disolución de NaCN (325 mg, 6.79 mmol, 1.1eq) en agua (10 mL) a 0°C y entonces se agitó durante 3h a 100°C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL), extraída con acetato de etilo (70 mL x 2) lavada con salmuera (20 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía usando gel de sílice (malla 100-200), usando acetato de etilo/éter de petróleo (3:7) para obtener 2-(6-cloropiridin-3-il)-acetonitrilaldehído (400 mg, 63%) amarillo.

**Paso 2:** A una disolución agitada de 2-(6-cloropiridin-3-il)acetonitrilo (10 g, 65.7 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) fue añadido hidruro de sodio (1.578

g, 65.7 mmol, 1.0 eq) en porciones y se agitó durante 10 min a 0°C seguido por yoduro de metilo (4.02 mL, 65.7 mmol, 1.0 eq). La mezcla de reacción fue diluida lentamente con agua (150 mL) a 0°C, extraída con acetato de etilo (2 x 100mL) y salmuera (100 mL) y secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para obtener 2-(6-cloropiridin-3-il)propannitrilo (5 g, 46%) como un sólido.

**Paso 3:** A una disolución agitada de 2-(6-cloropiridin-3-il)propannitrilo (2 g, 12.04 mmol, 1.0 eq) en DMSO (15 mL) fueron añadidas trietilamina(3.34 mL, 24.09 mmol, 2.0 eq) y N-(2-metoxi etil)metilamina (1.8 g, 24.09 mmol, 2.0 eq). La mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 16h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 60 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo obtenido fue purificado con alúmina neutra usando acetato de etilo/éter de petróleo (3:7) como eluyente para obtener 2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)propannitrilo (500 mg, 40%) como un sólido blanco.

**Paso 4:** A una disolución agitada de TMSCl (4.6 mL, 20.4 mmol, 3.0 eq) en metanol (8 mL) fue añadido 2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)propannitrilo (1.4 g, 6.8 mmol, 1.0 eq) y la mezcal resultante calentada a 60°C durante 5 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL),ajustada a pH≈9 con $NaHCO_3$ (10 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x

100 mL). La fase orgánica fue separada y lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyente para obtener 2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)propanoato de metilo (1.2 g, 73.5%) como un líquido amarillo pálido.

**Paso 5**: A una disolución agitada de 2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)propanoato de metilo (200 mg, 0.840 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano/agua (5 mL + 5 mL) fue añadido LiOH/agua (104 mg, 2.52 mmol, 3.0 eq) a 60°C y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (5 mL), acidificada (pH~4) con HCl 1N, y entonces extraída con acetato de etilo (2 x 25 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó bajo vacío para obtener ácido 2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)propanoico (120 mg; 64%). El producto crudo fue usado directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

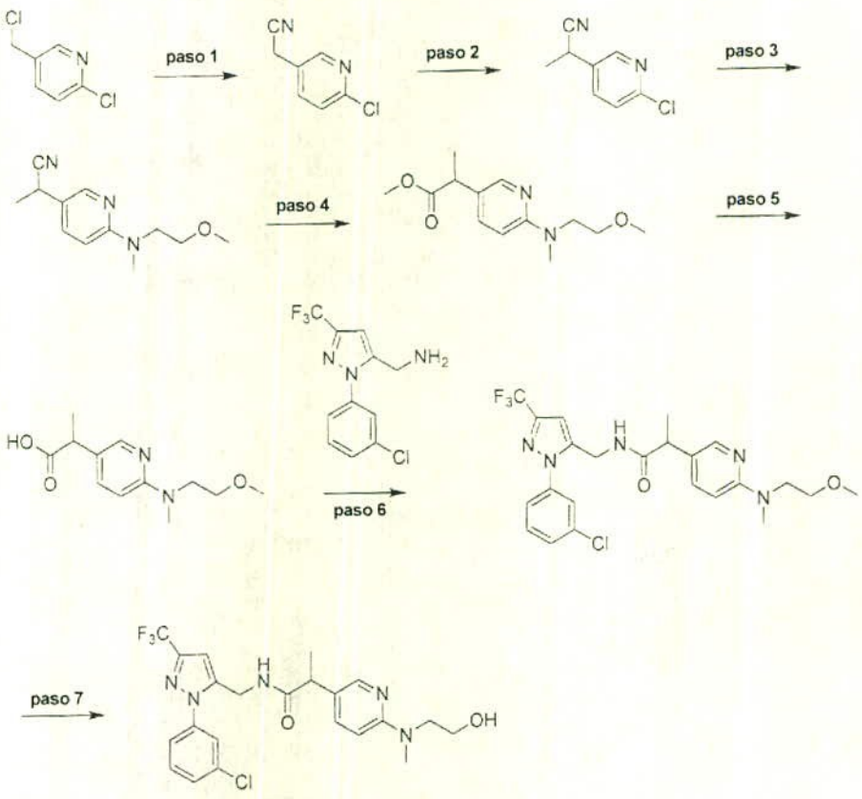
**Paso 6**: A una solución agitada de ácido de 2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)propanoico (224 mg, 0.446 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió EDC.HCl (127 mg, 0.669 mmol, 1.5 eq) seguido por HOBt (75 mg, 0.490 mmol, 1.1 eq), DIPEA (0.23 mL, 1.338 mmol, 3 eq) y entonces (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metan-amina(139 mg, 0.446 mmol, 1.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (10 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 25 mL). La fase orgánica fue

lavada con salmuera (20 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por gel de sílice (malla 100-200) cromatografía en columna usando metanol/triclorometano (1:19) como eluyente para obtener N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-metoxietilamino)-piridin-3-il)propanamida (compuesto ejemplar 147) (80 mg, 37%) como un sólido blanco mate.

El ejemplo 88 puede ser preparado en una forma similar.

**Síntesis del ejemplo 148:**

N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)-propanamida



**Paso 1**: A una disolución agitada de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (1 g, 6.17 mmol, 1.0 eq) en etanol (10 mL) fue añadida gota a gota una disolución de NaCN (325 mg, 6.79 mmol, 1.1 eq) en agua (10 mL) a 0°C y entonces se agitó durante 3h a 100°C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL), extraída con acetato de etilo (2 x 70 mL). La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía usando gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (3:7) hasta 2-(6-cloropiridin-3-il)acetonitrilaldehído (400 mg, 63%) amarillo.

**Paso 2**: A una disolución agitada de 2-(6-cloropiridin-3-il)acetonitrilo (10 g, 65.7 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) enfriada a 0 °C fue añadido hidruro de sodio (1.578 g, 65.7 mmol, 1.0 eq) en porciones y se agitó durante 10 min. $CH_3I$ (4.02 mL, 65.7 mmol, 1.0 eq) fue añadido a 0 °C. La mezcla de reacción fue diluida con agua (150 mL), extraída con acetato de etilo (100mLx2) y salmuera (100 mL) y secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para obtener 2-(6-cloropiridin-3-il)-propannitrilo (5 g, 46%) como un sólido.

**Paso 3**: A una disolución agitada de 2-(6-cloropiridin-3-il)propannitrilo (1 g, 6.02 mmol, 1.0 eq) en DMSO (7 mL) fueron añadidas trietilamina (1.67 mL, 12.04 mmol, 2.0 eq) y N-(2-metoxi etil)metilamina(1.07 g, 12.04 mmol, 2.0 eq). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50

mL), extraída con acetato de etilo (2 x 60 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo obtenido fue purificado con alúmina neutra usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente para obtener 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)propannitrilo (600 mg, 45%) como un sólido blanco.

**Paso 4**: A una disolución agitada de TMSCl (3.0 mL, 13.69 mmol, 3.0 eq) y metanol (0.73 mL, 22.8 mmol, 5.0 eq) fue añadido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)propannitrilo (1 g, 22.8 mmol, 5.0 eq) y calentada a 60 °C durante 5h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 mL), ajustada a pH≈9 con $NaHCO_3$ (10 mL) y extraída con acetato de etilo (2 x 60 mL). La fase orgánica fue separada y lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (2:3) como eluyente para obtener 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)propanoato de metilo (700 mg, 61%) como un aceite amarillo pálido.

**Paso 5**: A una solución agitada de 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)propanoato de metilo (200 mg, 0.793 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano:agua (5 mL + 5 mL) fue añadido LiOH:agua (99 mg, 2.380 mmol, 3.0 eq) a 60 °C y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (5 mL), acidificada con HCl 1N, y entonces extraída con acetato de etilo (2 x 25 mL). La fase orgánica fue lavada

con agua (20 mL), salmuera (20 mL), fue secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo vacío para obtener ácido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)propanoico (150 mg; 79%). El producto crudo fue usado directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

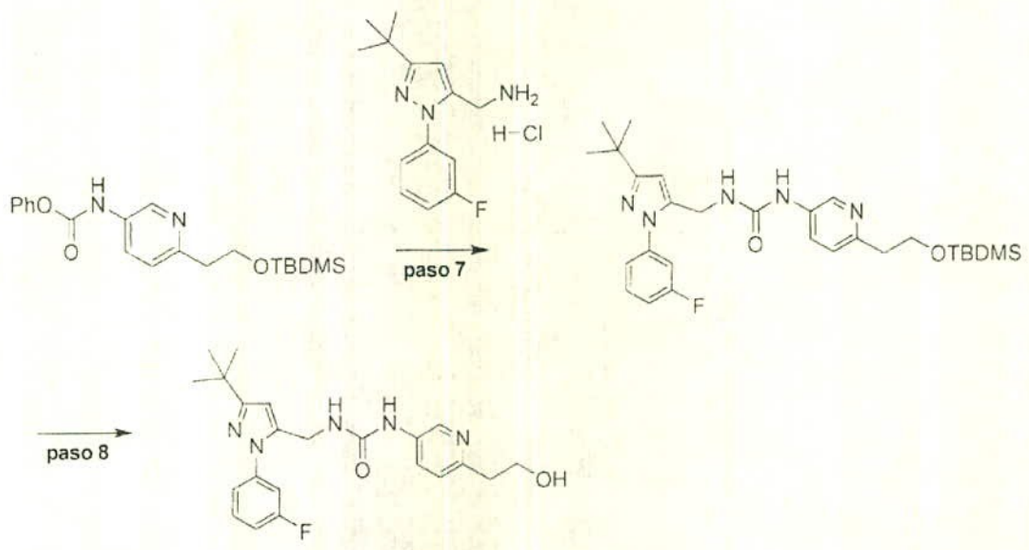
**Paso 6**: A una disolución agitada de ácido 2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)propanoico (150 mg, 0.630 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadido EDC.HCl (180 mg, 0.945 mmol, 1.5 eq) seguido por HOBt (106 mg, 0.693 mmol, 1.1 eq), DIPEA (0.3 mL, 1.89 mmol, 3 eq) y entonces (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metanamina(173 mg, 0.630 mmol, 1.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el residuo de diclorometano, se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (20 mL), secada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada bajo vacío. El producto crudo fue purificado por gel de sílice (malla 100-200) cromatografía en columna usando metanol/triclorometano (1:19) como eluyente para obtener N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)propanamida(140 mg; 45%, líquido viscoso amarillo pálido).

**Paso 7**: A una disolución agitada de N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)piridin-3-il)propanamida (300 mg, 0.606 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (20 mL) fue añadido tribromuro de boro 1M en diclorometano (0.9 mL, 0.909 mmol, 1.5 eq) a -78 °C y se agitó a temperatura ambiente durante

3h. El pH de la reacción fue ajustado a ~8 $NaHCO_3$ y se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 50 mL) y la fase orgánica combinada fue separada y lavada con salmuera (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando metanol/triclorometano (1:9) como eluyente para obtener N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)-propanamida (compuesto ejemplar 148) (200 mg, 68%) como un sólido amarillo.

**Síntesis del ejemplo 152:**

1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 152

**Paso 1 - 6:** véase el compuesto ejemplar 52.

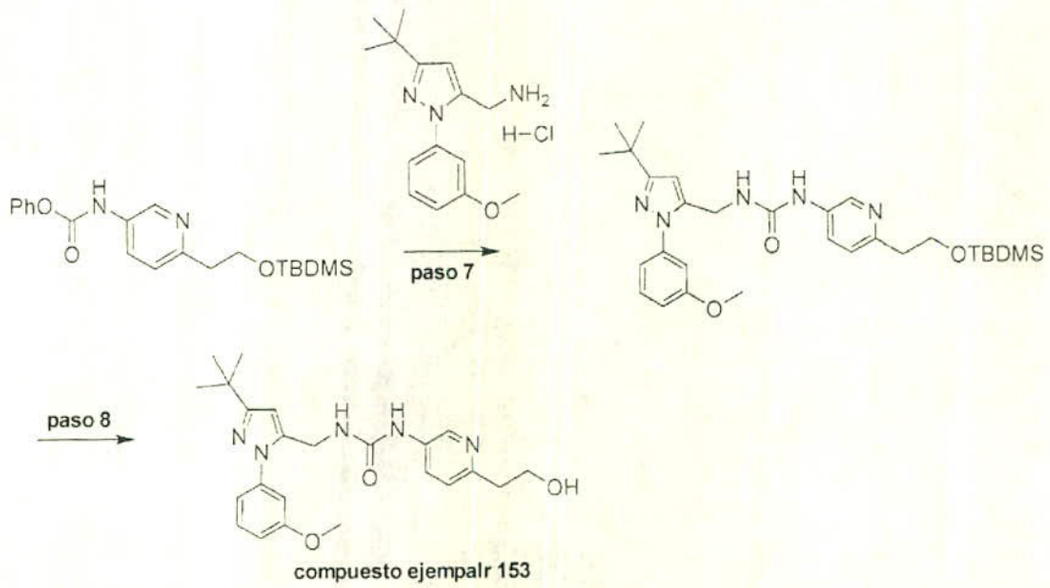
**Paso 7:** A una disolución agitada de clorhidrato de (3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina

(150 mg, 0.606 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadida trietilamina (184 mg, 2.326 mmol, 3.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-il-carbamato de fenilo (226 mg, 0.605 mmol, 1.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción fue evaporada y el producto crudo resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) para obtener 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-il)-urea (280 mg, 88%) como un sólido.

**Paso 8:** A una disolución agitada de 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-il)urea (280 mg, 0.5706 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (3 mL) fue añadido HCl 2N (1.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción fue neutralizada con solución ac. de $NaHCO_3$ y extraída con acetato de etilo, secada sobre sulfato de sodio y evaporada para obtener 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)-piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 152) (84 mg, 35%) como un sólido.

**Síntesis del ejemplo 153:**

1-((3-ter-butil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 153

**Paso 1 - 6:** véase el compuesto ejemplar 152.

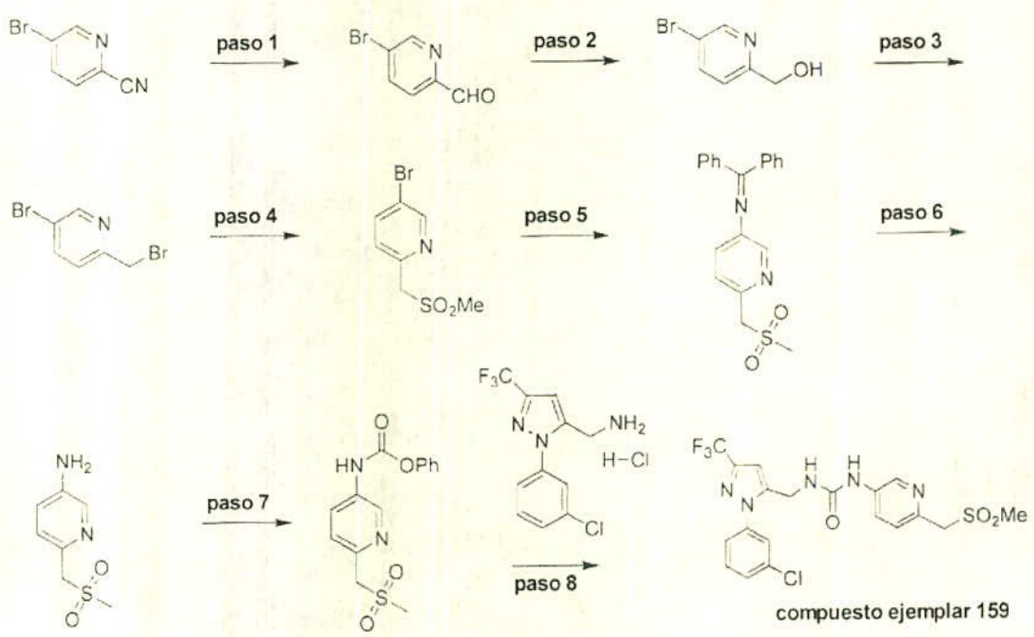
**Paso 7:** A una disolución agitada de clorhidrato de (3-ter-butil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (100 mg, 0.3855 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadida trietilamina (116 mg, 1.1485 mmol, 3.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió 6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-il-carbamato **de** fenilo (144 mg, 0.386 mmol, 1.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción fue evaporada y el producto crudo resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) para obtener 1-((3-ter-butil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(6-(2-(ter-butildimetilsililoxi)etil)-piridin-3-il)-urea (180 mg, 86%) como un sólido.

**Paso 8:** A una disolución agitada de 1-((3-ter-butil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(ter-

butildimetilsililoxi)etil)piridin-3-il)urea (180 mg, 0.3347 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (3 mL) fue añadido HCl 2N (0.9 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción fue neutralizada con solución ac de $NaHCO_3$ y extraída con acetato de etilo, secada sobre sulfato de sodio y evaporada para obtener 1-((3-ter-butil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)-piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 153) (64 mg, 45%) como un sólido.

**Síntesis del ejemplo 159:**

1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-il)urea



**Paso 1:** A una disolución agitada de 5-bromopicolinonitrilo (0.5 g, 2.732 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) a -78°C fue añadida DIBAL (4 mL, 4.98 mmol, 1.5 eq) y la mezcla de reacción fue agitada durante 4h a -78°C. La evolución de la reacción fue seguida por CCF, y elaborada con HCl 2N (2 mL) y extraída con diclorometano (10 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada para proporcionar 5-bromopicolinaldehído casi puro (0.3 g, ~ 60%) el cual fue usado para siguiente etapa sin purificación adicional.

**Paso 2:** A una disolución agitada de 5-bromopicolinaldehído (0.5 g, 2.68 mmol, 1.0 eq) en metanol (10 mL) fue añadido $NaBH_4$ (0.18 g, 5.37 mmol, 2 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Fue evaporado el metanol y fue diluida con acetato de etilo (10mL), lavada con agua (15 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporado bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo. Este producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando 100-200 gel de sílice 20% de acetato de etilo-éter de petróleo como sistema eluyente para obtener (5-bromopiridin-2-il)metanol (0.2 g, 50%).

**Paso 3:** A una disolución agitada de (5-bromopiridin-2-il)metanol (0.2 g, 1.06 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (5 mL) fueron añadidas trifenilfosfina (0.4 g, 1.59 mmol, 1.5 eq), y N-bromosuccinimida (0.3 g, 1.59 mmol, 1.5 eq) a 0°C y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcal de reacción fue elaborada con agua, y extraída con diclorometano (2 x 10mL). La fase orgánica fue lavada con

salmuera (30 mL), secada sobre sulfato de sodio, concentrada y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) como eluyente para obtener 5-bromo-2-(bromometil)piridina (0.2 g, ~ 77%).

**Paso 4:** A una disolución agitada de 5-bromo-2-(bromometil)piridina (1.0 g, 4.29 mmol, 1.0 eq) en alcohol isopropílico (15 mL), fue añadido metansulfinato de sodio (2.1 g, 21.45 mmol, 5.0 eq) y se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción fue concentrada y diluida con acetato de etilo (30 mL) y lavada con agua (20 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue lavado con éter dietílico (30 mL) para obtener 5-bromo-2-(metilsulfonilmetil)piridina (0.8 g, 80%).

**Paso 5:** A una disolución agitada de 5-bromo-2-(metilsulfonilmetil)piridina (0.1 g, 0.4 mmol, 1.0 eq) en tolueno (10 mL) fue añadidos benzofenonimina (0.086 mL, 0.48 mmol,1.2 eq) bajo atmósfera de nitrógeno, $Pd_2dba_3$ (36 mg, 0.4 mmol, 0.1 eq) y carbonato de cesio (0.2 g, 0.6 mmol, 1.5eq). La mezcla de reacción fue sometida reflujo a durante 5h y diluida con agua (5 mL), el compuesto fue extraído con acetato de etilo (10 mL) y secado sobre sulfato de sodio para obtener N-(difenilmetilen)-6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-amina (90 mg, crudo).

**Paso 6:** A una disolución de N-(difenilmetilen)-6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-amina (90 mg) en metanol fue

añadida HCl conc (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción fue diluida con agua (5 mL), extraída con acetato de etilo (10mL) y evaporada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue lavado con éter dietílico (10mL) para obtener 6-(metilsulfonilmetil)-piridin-3-amina (30 mg, ~52%).

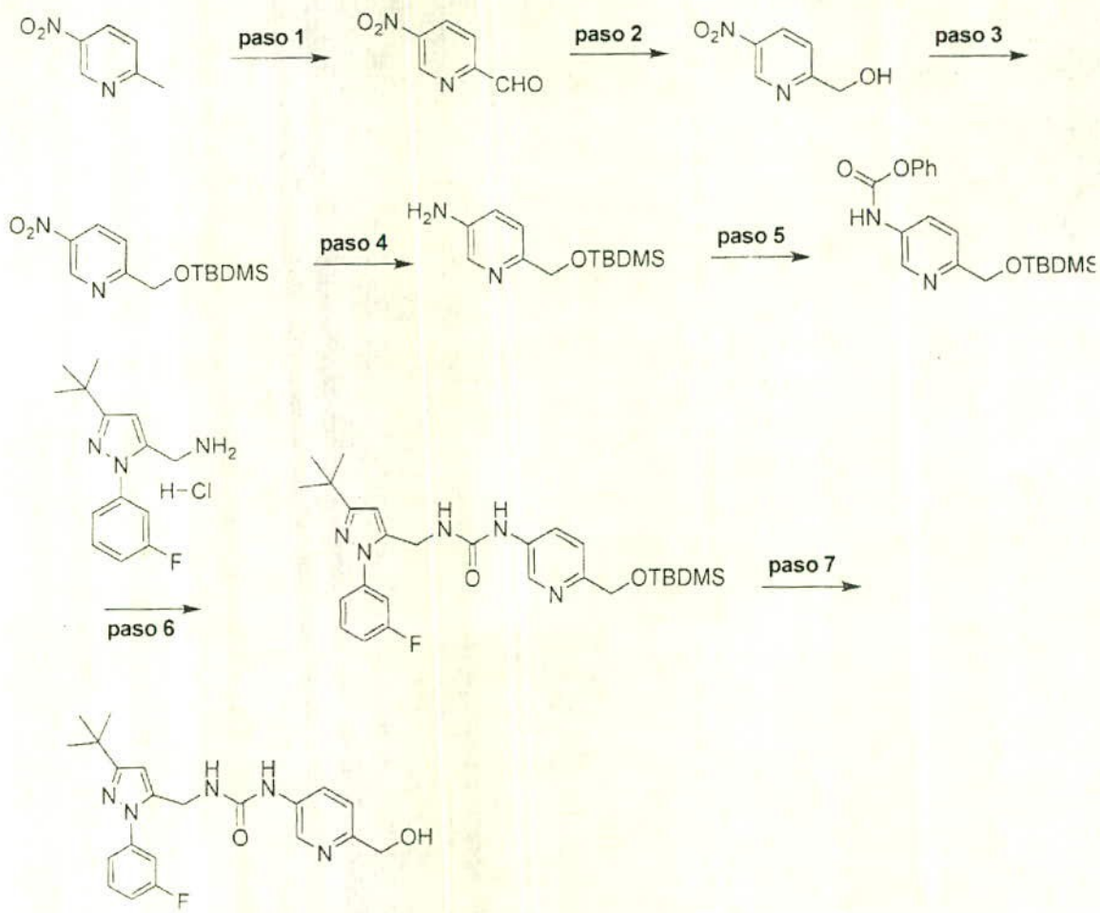
**Paso 7**: A una disolución agitada de 6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-amina (0.8 g, 4.301 mmol, 1.0 eq) en acetona (10 mL) fueron añadidos carbonclorhidato de fenilo (0.5 mL, 4.731 mmol, 1.1 eq), y piridina (0.96 mL, 12.90 mmol, 3 eq) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. Fue evaporada la acetona y el residuo diluido con diclorometano (15 mL), lavado agua (10 mL), secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida. El producto crudo fue lavado con éter dietílico (10 mL) para obtener 6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (0.8 g, ~50%) como un sólido blanco mate.

**Paso 8**: A una disolución, con agitación, de 6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (100mg, 0.31 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadida trietilamina (0.2 mL, 1.2 mmol, 3.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió clorhidrato de (1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metanamina (100 mg, 0.3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción fue concentrada y el producto crudo resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) seguido por CCF preparativa para obtener 1-((1-(3-

clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 159) (110 mg, 40%) como un sólido blanco mate.

**Síntesis del ejemplo 160:**

1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea




compuesto ejemplar 160

**Paso 1:** A una disolución agitada de 2-metil-5-nitropiridina (3.0 g, 0.021 mol, 1 eq) en 1,4-dioxano (30 mL) a temperatura ambiente fue añadido dióxido de selenio (2.9 g, 0.026 mol, 1.2 eq) y se agitó a reflujo durante 16h. La mezcla de reacción fue filtrada, evaporada, diluida con acetato de etilo (50 mL) y lavada con agua (50 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada para obtener 5-nitro-picolinaldehído (3.12g, 94%).

**Paso 2:** A una disolución agitada de 5-nitropicolinaldehído (350 g, 2.3mmol, 1.0 eq) en metanol (10 mL) fue añadido NaBH4 (82 mg, 2.3 mmol, 1.0 eq) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante fue agitada durante 2h. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo disuelto en

acetato de etilo (20 mL), lavado con salmuera (30 mL), secado sobre sulfato de sodio y evaporado para obtener (5-nitropiridin-2-il)metanol (0.210 g, 60%).

**Paso 3:** A una disolución agitada de (5-nitropiridin-2-il)metanol (570 mg, 3.7 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fueron añadidos imidazol (377 mg, 5.5 mmol, 1.5 eq), y TBDMSCl (832 mg, 5.5 mmol, 1.5 eq) a 0 °C y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción fue lavada con agua (20 mL), secada sobre sulfato de sodio, evaporada y purificada cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) como eluyente para obtener 2-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-5-nitropiridina (753 mg, 76%).

**Paso 4:** A una disolución agitada de 2-((ter-butildimetilsililoxi)metil)-5-nitropiridina (400 mg, 1.492 mmol, 1.0 eq) en metanol (10 mL) fue añadido 10% de Pd/C (100 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un lecho de celita y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. Este producto crudo fue lavado con éter dietílico (20 mL) para obtener 6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-amina (269 mg, 76%) como un sólido blanco mate.

**Paso 5:** A una disolución agitada de 6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-amina (400 mg, 1.680 mmol, 1.0 eq) en acetona (10 mL) fueron añadidos piridina (0.27 mL, 3.20 mmol, 2 eq), carbonocloridato de fenilo (0.2

mL, 1.8 mmol, 1.1eq) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción fue concentrada y diluida con diclorometano (20 mL) y lavada con agua (30 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue lavado dos veces con éter dietílico (5 mL) para obtener 6-((ter-butildimetil-sililoxi)metil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (517 mg, 86%) como un sólido blanco mate.

**Paso 6**: A una disolución agitada de clorhidrato de (3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (82 mg, 0.331 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (10 mL) fue añadida trietilamina(1.7 mL, 1.33 mmol, 4.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió 6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-ilcarbamato de fenilo (120 mg, 0.335 mmol, 1.0 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción fue concentrada y el producto crudo resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) y nuevamente por CCF para preparativa para obtener 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((ter-butildimetil-sililoxi)metil)piridin-3-il)urea (119 mg, 70%) como un sólido blanco.

**Paso 7**: A una disolución agitada de 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((ter-butildimetilsililoxi)metil)piridin-3-il)urea (119 mg, 0.0.232 mmol, 1.0 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) fue agregado HCl (1.5 mL) y se agitó temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue basificada con solución ac de $NaHCO_3$ y

extraída con acetato de etilo (20 mL), secada sobre sulfato de sodio y evaporada para obtener el compuesto 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea (compuesto ejemplar 160, 43 mg, 47%) como un sólido.

Los ejemplos 32, 33, y 35-37 fueron preparados en una forma similar. Los ejemplos 31, 34, 36 y 38-49 pueden ser preparados en una forma similar.

Los datos espectrométricos de masas son citados aquí posteriormente a manera de ejemplo para los siguientes compuestos ejemplares (Tablas 1a y 1b):

Tabla 1a

| Compuesto ejemplar | [M+H] | Compuesto ejemplar | [M+H] |
|---|---|---|---|
| 1 | 395.0 | 69 | 469.1 |
| 2 | 397.2 | 70 | 443.1 |
| 3 | 409.0 | 71 | 455.1 |
| 4 | 383.9 | 79 | 457.1 |
| 5 | 395.8 | 87 | 457.1 |
| 6 | 383.3 | 88 | 496.2 |
| 7 | 395.2 | 89 | 483.1 |
| 8 | 409.1 | 90 | 469.1 |
| 9 | 396.1 | 91 | 516.0 |
| 10 | 383.2 | 92 | 528.0 |
| 11 | 395.1 | 93 | 534.0 |
| 12 | 396.1 | 94 | 546.0 |
| 13 | 396.1 | 95 | 550.0 |
| 14 | 384.3 | 96 | 562.0 |
| 15 | 397.1 | 98 | 490.5 |
| 16 | 396.1 | 99 | 502.1 |
| 17 | 428.9 | 100 | 486.0 |
| 18 | 414.1 | 101 | 489.1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 19 | 411.0 | 102 | 508.5 |
| 21 | 501.9 | 103 | 520.1 |
| 22 | 508.0 | 104 | 531.9 |
| 23 | 520.1 | 105 | 520.0 |
| 24 | 492.0 | 106 | 507.0 |
| 25 | 427.5 | 107 | 495.0 |
| 26 | 439.1 | 108 | 439.0 |
| 27 | 516.4 | 109 | 451.0 |
| 30 | 439.0 | 110 | 439.1 |
| 32 | 426.1 | 111 | 466.9 |
| 50 | 443.9 | 112 | 451.1 |
| 51 | 452.9 | 113 | 484.9 |
| 53 | 483.0 | 114 | 447.1 |
| 54 | 464.1 | 115 | 475.0 |
| 55 | 452.0 | 117 | 455.0 |
| 56 | 440.0 | 120 | 453.0 |
| 57 | 528.0 | 121 | 465.0 |
| 58 | 546.0 | 123 | 495.1 |
| 59 | 595.8 | 124 | 481.1 |
| 60 | 534.0 | 125 | 481.1 |
| 61 | 583.9 | 126 | 469.1 |
| 62 | 529.3 | 127 | 469.1 |
| 63 | 547.3 | 129 | 439.0 |
| 64 | 597.3 | 130 | 427.0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 66 | 535.4 | 132 | 470.0 |
| 67 | 585.4 | 133 | 456.0 |
| 68 | 457.1 | | |

Tabla 1b

| Compuesto ejemplar | [M+H] | Compuesto ejemplar | [M+H] |
|---|---|---|---|
| **134** | 469.1 | **152** | 412.1 |
| **135** | 483.2 | **153** | 424.2 |
| **139** | 414.6 | **154** | 426.9 |
| **140** | 414.6 | **155** | 457.1 |
| **141** | 439.8 | **156** | 469.4 |
| **142** | 457.3 | **157** | 465.2 |
| **143** | 454.3 | **158** | 453.4 |
| **144** | 443.9 | **159** | 476.6 |
| **145** | 455.8 | **160** | 398.1 |
| **146** | 468.1 | | |
| **147** | 482.2 | | |
| **148** | 482.2 | | |
| **149** | 471.1 | | |
| **150** | 425.6 | | |
| **151** | 433.1 | | |

**I. Prueba funcional llevada a cabo en el receptor de vanilloide 1 (receptor de VRI/TRPV1)**

El efecto agonista o antagonista de las sustancias a ser probadas en el receptor de vanilloide 1 (VR1/TRPV1) de especies de rata puede ser determinado usando el siguiente ensayo. En este ensayo, el flujo de entrada de $Ca^{2+}$ a través del canal del receptor es cuantificado con la ayuda de un tinte sensible al $Ca^{2+}$- (del tipo Fluo-4, Molecular Probes

Europe BV, Leiden, Holanda) en un lector de placas de formación de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, EUA).

**Método:**

Medio completo: 50 mL de mezcla nutriente de HAMS F12 (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) con 10% en volumen de FCS (suero de carnero fetal, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania, inactivado con calor); L-glutamina 2mM (Sigma, Munich, Alemania); 1% en peso de solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria) y 25 ng/mL de medio NGF (2.5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania).

Placa de cultivo celular: las placas de 6 pozos, negras, recubiertas con poli-D-lisina que tienen una base clara (placa negra/clara de 96, BD Biosciences, Heidelberg, Alemania) son recubiertas adicionalmente con laminina (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania), siendo la laminina diluida con PBS (PBS libre de Ca-Mg, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) a una concentración de 100 µg/mL. Son removidas alícuotas que tienen una concentración de laminina de 100 µg/mL y almacenadas a -20°C. Las alícuotas son diluidas con PBS en una relación de 1: 10 a 10 µg/mL de laminina y respectivamente son pipeteados 50 µL de la solución en una cavidad en la placa de cultivo celular. Las placas de cultivo celular son incubadas durante al menos dos horas a 37°C, el exceso de solución es removido por succión y las cavidades son cada una lavadas dos veces con PBS. Las placas de cultivo celular recubiertas son almacenadas con exceso de PBS el cual no es removido hasta justo antes la

alimentación de las células.

**Preparación de las células:**

Es removida la columna vertebral de ratas decapitadas y colocada inmediatamente en amortiguador de HBSS (solución salina amortiguada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania), es decir que el amortiguador es colocado en un baño de hielo, mezclado con 1% en volumen (por ciento en volumen) de una solución AA (solución antibiótica/antimicótica, PAA, Pasching, Austria). La columna vertebral es cortada longitudinalmente y removida junto con la fascia del canal vertebral. Posteriormente, los ganglios de la raíz dorsal (DRG) son removidos y nuevamente almacenados en amortiguador HBSS frío mezclado con 1% en volumen de una solución AA. Los DRG, de los cuales todos los remanentes de sangre y nervios espinales han sido removidos, son transferidos en cada caso a 500 µL de colagenasa tipo 2 fría (PAA, Pasching, Austria) e incubados durante 35 minutos a 37°C. Después de la adición de 2.5% en volumen de tripsina (PAA, Pasching, Austria), se continúa incubando durante 10 minutos a 37°C. Después de completar la incubación, la solución de enzima es pipeteada cuidadosamente y son agregados 500 µL de medio completo a cada uno de los DRG remanentes. Los DRG son suspendidos respectivamente varias veces, extraídos a través de cánulas del No. 1, No. 12 y No. 16 usando una jeringa y transferidos a un tubo de Falcon de 50 mL el cual es llenado hasta 15 mL con medio completo. El contenido de cada tubo de Falcon es filtrado respectivamente a través de un elemento de filtro de Falcon de 70 µm y centrifugado durante 10 minutos a 1,200 rpm y temperatura

ambiente. El sedimento resultante es tomado respectivamente en 250 µL de medio completo y es determinado el conteo celular.

El número de células en la suspensión se establece como 3 x $10^5$ por mL y 150 µL de esta suspensión son en cada caso introducidos en una cavidad en las placas de cultivo celular recubiertas como se describió aquí anteriormente. El incubador las plazas se dejan durante 2 a 3 días a 37°C, 5% en volumen de $CO_2$ y una humedad relativa de 95%. Posteriormente, células son cargadas con 2 µM de Fluo-4 y 0.01% en volumen de Pluronic F127 (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Holanda) en amortiguador de HBSS (solución salina amortiguada de Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemania) durante 30 min a 37°C, lavados 3 veces con amortiguador de HBSS y después de una incubación adicional durante 15 minutos a temperatura ambiente usados para la medición de $Ca^{2+}$ en un ensayo de FLIPR. La fluorescencia dependiente de $Ca^{2+}$ es en este caso medida antes y después de la adición de las sustancias ($\lambda ex$ = 488 nm, $\lambda em$ = 540 nm). La cuantificación es llevada a cabo midiendo la intensidad de fluorescencia más alta (FC, conteos de fluorescencia) sobre el tiempo.

**Ensayo FLIPR:**

El protocolo del FLIPR consiste de 2 adiciones de sustancia. Primero, los compuestos a ser probados (10 µM) son pipeteados sobre las células y el flujo de entrada de $Ca^{2+}$ es comparado con el control (capsaicina 10 µM). Esto proporciona el resultado en % de activación sobre la base de la señal de $Ca^{2+}$ después de la adición de 10 µM de capsaicina (CP).

Después de 5 minutos de incubación, se aplican 100 nM de capsaicina y también se determina el flujo de entrada de $Ca^{2+}$.

La desensibilización de los agonistas y antagonistas conduce la supresión del flujo de entrada de $Ca^{2+}$. El % de inhibición es calculado comparando con la inhibición máxima alcanzable con 10 µM de capsazepina.

Se llevan a cabo análisis triples (n=3) y se repiten en al menos 3 experimentos independientes (N=4).

Partiendo del porcentaje de desplazamiento causado por las diferentes concentraciones de los compuestos a ser probados de fórmula general I, se calcularon las concentraciones inhibidoras $IC_{50}$ que causan un desplazamiento del 50 por ciento de capsaicina. Los valores de $K_i$ para las sustancias de prueba fueron obtenidos por conversión por medio de la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

**Datos farmacológicos**

La afinidad de los compuestos de acuerdo con la invención para el receptor de vanilloide 1 (receptor VR1/TRPV1) fue determinada de acuerdo a lo descrito aquí anteriormente (método farmacológico I).

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan una afinidad sorprendente por el receptor de VR1/TRPV1 (Tablas 2a y 2b).

En la Tabla 2 las abreviaturas siguientes tienen los siguientes significados:

Cap = capsaicina

AG = agonista

NE = sin efecto

pAG = agonista parcial

El valor después del símbolo "@" indica la concentración a la cual se determinó la inhibición (como porcentaje) respectivamente.

Tabla 2a.

| Compuesto según el ejemplo | *(f)* Ki (ser humano) [nM] Cap | Compuesto según el ejemplo | *(f)* Ki (ser humano) [nM] Cap |
|---|---|---|---|
| 1 | 31%@5µM | 79 | 26 |
| 2 | 89%@5µM, AG | 87 | 17 |
| 3 | 35%@5µM | 89 | 31%@5µM |
| 4 | 47 | 90 | 44 |
| 5 | 29%@5µM | 91 | 98%@5µM, AG |
| 6 | 89%@5µM, AG | 92 | 26 |
| 7 | 51%@5µM | 93 | 2 |
| 8 | 13 | 94 | 4 |
| 9 | 72%@5µM, AG | 95 | 2 |
| 10 | 90%@5µM, AG | 96 | 3 |
| 11 | 79%@5µM, AG | 98 | 8 |
| 12 | 85%@5µM, AG | 99 | 11 |
| 13 | 30%@5µM | 100 | 37 |
| 14 | pAG | 101 | 30%@5µM |
| 15 | AG | 102 | 8 |
| 16 | 77 | 103 | 12 |
| 17 | 29 | 104 | 3 |
| 18 | 39 | 105 | 2 |
| 19 | 45%@5µM | 106 | 25 |
| 21 | 43 | 107 | 5 |
| 22 | 28 | 108 | 43 |
| 23 | 29 | 109 | 46 |
| 24 | 46 | 110 | 37 |
| 25 | 31 | 111 | 38 |
| 26 | 44%@5µM | 112 | 48 |
| 27 | 61 | 113 | 80 |
| 30 | 1 | 114 | 35 |
| 32 | 32 | 115 | 2 |
| 50 | 24 | 117 | 18 |
| 51 | 8 | 120 | 23 |
| 53 | 44 | 121 | 47 |
| 54 | NE | 123 | 83 |
| 55 | 23 | 124 | 64 |
| 56 | 77%@5µM, AG | 125 | 64 |
| 57 | 60%@5µM | 126 | 61 |
| 58 | 5 | 127 | 61 |
| 59 | 24%@5µM | 129 | 13 |
| 60 | 4 | 130 | 47%@5µM |
| 61 | 45 | 131 | 83%@5µM, AG |
| 62 | 53%@5µM | 132 | 45%@5µM |
| 63 | 6 | 133 | 88 |
| 64 | 61 | 123 | 83 |
| 65 | 70 | 124 | 64 |
| 66 | 3 | 125 | 64 |
| 67 | 13 | 126 | 61 |
| 68 | 73%@5µM, AG | 127 | 61 |
| 69 | 51 | | |
| 70 | 3 | | |
| 71 | 8 | | |

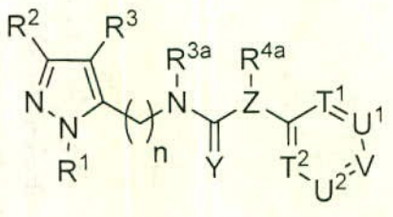
Tabla 2b.

| Compuesto según el ejemplo | *(f)* Ki (ser humanos) [nM] Cap | Compuesto según el ejemplo | *(f)* Ki (ser humanos) [nM] Cap |
|---|---|---|---|
| **33** | 41%@5μM | **144** | 24 |
| **35** | NE | **145** | 121 |
| **36** | 101 | **146** | 0.6 |
| **37** | 41%@5μM | **147** | 18 |
| **52** | 45%@5μM | **148** | 15 |
| **72** | 17 | **149** | 28 |
| **81** | 12 | **150** | 59 |
| **88** | 55%@5μM | **151** | 49 |
| **134** | NE | **152** | 85 |
| **135** | 22%@5μM | **153** | 50 |
| **136** | 47 | **154** | 38 |
| **137** | 55 | **155** | 35 |
| **138** | 90 | **156** | 29 |
| **139** | 109 | **157** | 112 |
| **140** | 50 | **158** | 77 |
| **141** | 51%@5μM | **159** | 29@1μM |
| **142** | 1.5 | **160** | 75 |
| **143** | 84 | | |

5

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto sustituido de fórmula general (I),



(I),

caracterizado porque

$R^0$ representa un residuo alifático de $C_{1-10}$, no sustituido o mono- o polisustituido; un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido; arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido y en cada caso opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$, el cual a su vez puede estar no sustituido o mono- o polisustituido;

$R^1$ representa H; $R^0$; $C(=O)-R^0$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-OR^0$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH; $O-R^0$; SH; $S-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NHR^0$; $S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NH_2$; $NHR^0$; $N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $N(R^0)(S(=O)_2-R^0)$; o $SCl_3$;

$R^2$ representa H; $R^0$; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; OH; SH; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $CH_2CF_3$; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $S(=O)_2-CF_3$; $S(=O)_2-CF_2H$; $S(=O)_2-CFH_2$; o $SF_5$;

$R^3$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-10}$, no sustituido o mono- o polisustituido;

n representa 1, 2, 3 o 4,

$R^{3a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido;

$R^{4a}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido, un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, no sustituido o mono- o polisustituido, o un arilo, no sustituido o mono- o polisustituido;

Y representa O, S, o N-CN;

Z representa N o $C-R^{4b}$,

$R^{4b}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido;

o

$R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, no sustituido o mono- o polisustituido;

$T^1$ representa N o $C-R^5$,

$U^1$ representa N o $C-R^6$,

V representa N o $C-R^7$,

$U^2$ representa N o $C-R^8$,

$T^2$ representa N o $C-R^9$,

con la condición de que 1, 2 o 3 de las variables $T^1$, $U^1$, V, $U^2$ y $T^2$ representa un átomo de nitrógeno,

$R^5$, $R^6$, $R^7$, $R^8$ y $R^9$ cada uno independientemente del otro representa H; F; Cl; Br; I; $NO_2$; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $R^0$; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; $CO_2H$; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $OR^0$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NH_2$; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$;

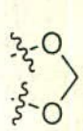
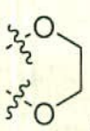
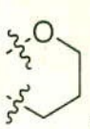
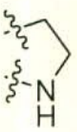
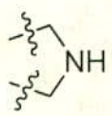
$NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $SR^0$; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; o $S(=O)_2N(R^0)_2$;

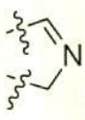
en el cual un "grupo alifático" y un "residuo alifático" pueden en cada caso, independientemente entre si, estar ramificados o no ramificados, saturados o insaturados;

en el cual un "residuo cicloalifático" y un "residuo heterocicloalifático" pueden en cada caso, independientemente entre si, estar saturados o insaturados;

en el cual "mono- o polisustituido" con respecto a un "grupo alifático", un "residuo alifático", un "residuo cicloalifático" y un "residuo heterocicloalifático" se relaciona en cada caso independientemente entre si, con respecto a los residuos o grupos correspondientes, con la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno cada uno independientemente entre si por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; CN; =O; =NH; =N(OH); $=C(NH_2)_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $R^0$; $C(=O)-H$; $C(=O)-R^0$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-OR^0$; $CO-NH_2$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $OR^0$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2-OH$; $O-S(=O)_2-OR^0$; $O-S(=O)_2-NH_2$; $O-S(=O)_2-NHR^0$; $O-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NH_2$; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NHR^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NHR^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-OH$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $NH-S(=O)_2-OR^0$; NH-

$S(=O)_2-NH_2$; $NH-S(=O)_2-NHR^0$; $NH-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2-OH$; $NR^0-S(=O)_2-R^0$; $NR^0-S(=O)_2-OR^0$; $NR^0-S(=O)_2-NH_2$; $NR^0-S(=O)_2-NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2-N(R^0)_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $SR^0$; $S(=O)-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NH_2$; $S(=O)_2-NHR^0$; y $S(=O)_2-N(R^0)_2$;

en el cual "mono- o polisustituido" con respecto a un "arilo" y un "heteroarilo" se relaciona, con respecto a los residuos correspondientes, en cada caso independientemente entre si, con la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno, cada uno independientemente entre si por al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de F; Cl; Br; I; $NO_2$; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; $R^0$; $C(=O)-H$; $C(=O)-R^0$; $C(=O)-OH$; $C(=O)-OR^0$; $CO-NH_2$; $C(=O)-NHR^0$; $C(=O)-N(R^0)_2$; OH;  ;  ;  ;  ;  ;  ;

 ;  ;  ; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; $OR^0$; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2-OH$; $O-S(=O)_2-OR^0$; $O-S(=O)_2-NH_2$; $O-S(=O)_2-NHR^0$; $O-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NH_2$; $NHR^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2-OH$; $NH-S(=O)_2-R^0$; $NH-S(=O)_2-OR^0$; $NH-S(=O)_2-NH_2$; $NH-S(=O)_2-NHR^0$; $NH-S(=O)_2-N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2-OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2-OR^0$; $NR^0-S(=O)_2-NH_2$; $NR^0-S(=O)_2-NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2-N(R^0)_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $SR^0$;

$S(=O)-R^0$; $S(=O)_2-R^0$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-OR^0$; $S(=O)_2-NH_2$; $S(=O)_2-NHR^0$; y $S(=O)_2-N(R^0)_2$;

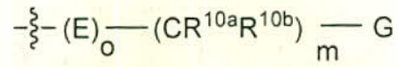
opcionalmente en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable, en particular un hidrato de los mismos.

2. El compuesto sustituido de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque n representa 1.

3. El compuesto sustituido de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque Y representa O.

4. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

$R^1$ representa la subestructura (T1) en el cual



(T1)

,

E representa O, S o $NR^{11}$,

donde $R^{11}$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido;

o representa 0 o 1;

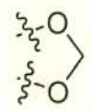
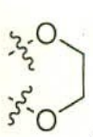
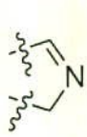
$R^{10a}$ y $R^{10b}$ cada uno independientemente del otro representa H, F, Cl, Br, I o un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido,

m representa 0, 1 o 2;

G representa un residuo alifático de $C_{1-8}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de

$C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$;

o representa un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ de o un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$;

o representa un arilo o heteroarilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$,  ,  ,  ,  ,  , $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no

sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, y $SCF_3$.

5. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

$R^2$ representa un residuo alifático de $C_{1-4}$, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, o representa un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$ no sustituido.

6. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

$R^3$ es seleccionado del grupo que consiste de H, metilo y etilo.

7. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

$R^{3a}$ es seleccionado del grupo que consiste de H, metilo y etilo,

$R^{4a}$ representa H, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o fenilo, donde el fenilo está no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $CF_2Cl$, $CFCl_2$, OH, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$) y N(alquilo de $C_{1-4}$)(alquilo

de $C_{1-4}$), alquilo de $C_{1-4}$, y O-alquilo de $C_{1-4}$;

$R^{4b}$ representa H, metilo, o etilo,

o $R^{4a}$ y $R^{4b}$ junto con el átomo de carbono que los conecta forman un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

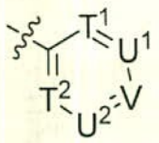
8. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

Z representa N y $R^{4a}$ representa H; o

Z representa $CR^{4b}$ y $R^{4a}$ y $R^{4b}$ representan cada uno H; o

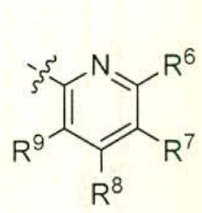
Z representa $CR^{4b}$ y $R^{4a}$ representa metilo y $R^{4b}$ representa H.

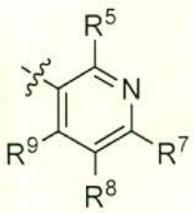
9. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la subestructura (T2) de fórmula general (I)

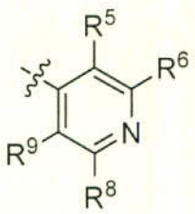


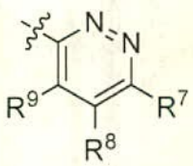

(T2)

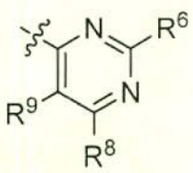
representa una o más de las subestructuras (T2-a), (T2-b), (T2-c), (T2-d), (T2-e), (T2-f), (T2-g), (T2-h), (T2-i), (T2-j) (T2-k), (T2-l), (T2-m), (T2-n), y/o (T2-o)

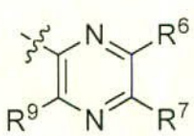

(T2-a)

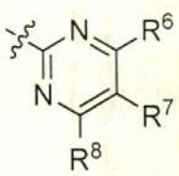

(T2-b)

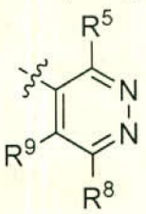

(T2-c)

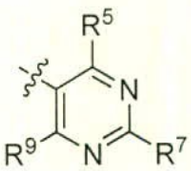

(T2-d)

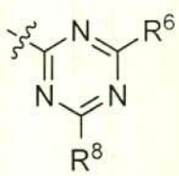

(T2-e)

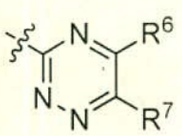

(T2-f)

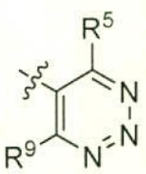

(T2-g)

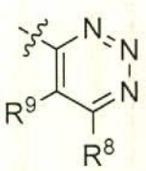

(T2-h)

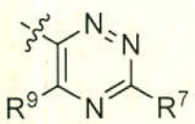

(T2-i)

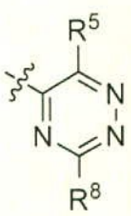

(T2-j)


(T2-k)


(T2-l)


(T2-m)


(T2-n)


(T2-o)

10. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

$R^5$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$;

$OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; metilo; etilo; terbutilo; O-metilo; NH-metilo; y $N(metilo)_2$;

$R^6$ y $R^8$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; metilo, etilo, terbutilo, O-metilo, NH-metilo, y $N(metilo)_2$,

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $NO_2$; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; $CF_2Cl$; $CFCl_2$; OH; $OCF_3$; $OCF_2H$; $OCFH_2$; $OCF_2Cl$; $OCFCl_2$; SH; $SCF_3$; $SCF_2H$; $SCFH_2$; $SCF_2Cl$; $SCFCl_2$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$;

un residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, (grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-N(residuo alifático de $C_{1-10}$)-(residuo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-NH-$S(=O)_2$-$NH_2$, un (grupo alifático de $C_{1-8}$)-$S(=O)_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un C(=O)-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$,

un O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH,

un NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)$_2$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH, un NH-C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-}$

$_{10}$)(C(=O)-residuo alifático de $C_{1-10}$), un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-O-residuo alifático de $C_{1-10}$], un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[(grupo alifático de $C_{1-8}$)-OH], un NH-S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)[S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$],

un S(=O)$_2$-residuo alifático de $C_{1-10}$, un S(=O)$_2$-NH-residuo alifático de $C_{1-10}$, un S(=O)$_2$-N(residuo alifático de $C_{1-10}$)$_2$, un S-residuo alifático de $C_{1-10}$,

donde cada uno del residuo alifático de $C_{1-10}$s y el grupo alifático de $C_{1-8}$ anteriormente mencionados pueden, en cada caso, estar no sustituidos o monosustituidos con OH;

un residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un C(=O)NH- residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)- residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-C(=O)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-residuo cicloalifático de $C_{3-10}$, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo cicloalifático de $C_{3-10}$), un residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, un C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un C(=O)-NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un NH-C(=O)-(residuo heterocicloalifático de 3 a

10 miembros), NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)- residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros), un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros),

donde cada uno de los residuos anteriormente mencionados puede, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, los residuos alifáticos de $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos de $C_{1-8}$ pueden estar no sustituidos o monosustituidos con OH,

donde en cada caso, independientemente entre si, el residuo cicloalifático de $C_{3-10}$ y el residuo heterocicloalifático de 3 a 10 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, =O, O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4})_2$,

arilo, C(=O)-arilo, C(=O)-NH-arilo, O-arilo, un O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, S-arilo, un S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un NH-arilo, NH-C(=O)-arilo, NH-$S(=O)_2$-arilo un NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-arilo, un N(residuo alifático de $C_{1-10}$)(arilo), heteroarilo, C(=O)-heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, O-heteroarilo, O-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-heteroarilo, S-(heteroarilo), S-(grupo alifático de $C_{1-8}$)-(heteroarilo), NH-(heteroarilo), NH-C(=O)-heteroarilo, NH-$S(=O)_2$-heteroarilo, NH-(grupo alifático de $C_{1-8}$)(heteroarilo), N(residuo alifático de $C_{1-10}$) (heteroarilo),

donde cada uno de los residuos anteriormente

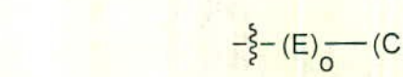
mencionados puede, en cada caso, estar opcionalmente unido por un puente vía un grupo alifático de $C_{1-8}$,

donde en cada caso, independientemente entre si, los residuos alifáticos de $C_{1-10}$ y los grupos alifáticos de $C_{1-8}$ de los residuos anteriormente mencionados pueden estar no sustituidos o monosustituidos con OH,

donde en cada caso, independientemente entre si, el arilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, fenilo y piridilo, donde el fenilo o piridilo están respectivamente no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$ $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, C(=O)-OH, $CF_3$, $CF_2H$, $CHF_2$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), N(alquilo de $C_{1-4})_2$, SH, S-alquilo de $C_{1-4}$, $SCF_3$ y $S(=O)_2OH$.

11. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque

$R^1$ representa la subestructura (T1)



(T1)

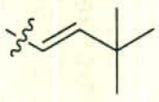
en el cual

E representa O o S,

o representa 0 o 1,

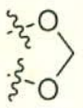
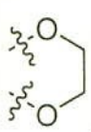
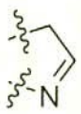
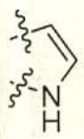
$R^{10a}$ y $R^{10b}$ son seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de H, metilo y etilo;

m representa 0, 1 o 2;

G representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, hexilo, o representa  ,

o representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o es seleccionado del grupo que consiste de piperidinilo, morfolinilo, tetrahidropirrolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidropirrolilo, dihidropiridinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidropiranilo, preferiblemente tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiridinilo, en cada caso independientemente entre si, no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4})_2$,

o representa furilo o tienilo, en cada caso no sustituido, o denota fenilo o piridilo, en cada caso no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más

sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $NO_2$, CN, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$,  ,  ,  ,  ,  , $OCF_3$, alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, $CF_3$, $CF_2H$, $CFH_2$, $SCF_3$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$;

$R^2$ es seleccionado del grupo que consiste de $CF_3$, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y ter-butilo, o

es seleccionado del grupo que consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

$R^3$ representa H o un residuo alifático de $C_{1-4}$ no sustituido;

n representa 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, de manera más preferible 1,

$R^{3a}$ representa H, metilo, o etilo,

$R^{4a}$ representa H, metilo, o etilo,

Y denota O,

Z representa N o $CR^{4b}$,

$R^{4b}$ representa H, metilo, o etilo,

$T^1$ representa N o C-$R^5$,

$U^1$ representa N o C-$R^6$,

V representa N o C-$R^7$,

$U^2$ representa N o C-$R^8$,

$T^2$ representa N o C-$R^9$,

con la condición de que 1, 2 o 3 de las variables

$T^1$, $U^1$, V, $U^2$ y $T^2$ representa un átomo de nitrógeno,

$R^5$ y $R^9$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; y O-metilo;

$R^6$ y $R^8$ son cada uno seleccionados independientemente entre si del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; $CF_3$; OH; metilo; y O-metilo;

y $R^7$ es seleccionado del grupo que consiste de

H; F; Cl; Br; I; CN; $CF_3$; $CF_2H$; $CFH_2$; OH; $OCF_3$; SH; $SCF_3$; $NH_2$; $C(=O)-NH_2$; $S(=O)_2-OH$; $S(=O)_2-NH_2$;

alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-$S(=O)_2$-$NH_2$, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-4}$)-alquileno de $C_{1-4}$-OH, alquileno de $C_{1-4}$-N(alquilo de $C_{1-4}$)-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquilo de $C_{1-4}$, O-alquileno de $C_{1-4}$-OH, O-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, NH-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, NH-alquileno de $C_{1-4}$-OH, NH-alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$, N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-OH], N(alquilo de $C_{1-4}$)-[alquileno de $C_{1-4}$-O-alquilo de $C_{1-4}$], NH-$S(=O)_2$-alquilo de $C_{1-4}$,

donde alquileno de $C_{1-4}$ puede en cada caso estar no sustituido o monosustituido con OH,

un residuo cicloalifático de $C_{3-6}$, O-$C_{3-6}$ residuo cicloalifático, un residuo heterocicloalifático de 3 a 6 miembros,

donde el $C_{3-6}$ residuo cicloalifático de y el residuo

heterocicloalifático de 3 a 6 miembros, respectivamente, pueden estar no sustituidos o mono- o polisustituidos con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, $NH_2$, NH(alquilo de $C_{1-4}$), y N(alquilo de $C_{1-4}$)$_2$, y alquilo de $C_{1-4}$,

fenilo, C(=O)-NH-fenilo, NH-C(=O)-fenilo, heteroarilo, C(=O)-NH-heteroarilo, NH-C(=O)-heteroarilo,

donde en cada caso, independientemente entre si, fenilo y heteroarilo de los residuos anteriormente mencionados, respectivamente, puede estar no sustituido o mono- o polisustituido con uno o más sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre si, del grupo que consiste de F, Cl, Br, I, OH, O-alquilo de $C_{1-4}$, alquilo de $C_{1-4}$, y $CF_3$.

12. El compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes,

seleccionado del grupo de

1 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)acetamida;

2 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)propanamida;

3 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-2-il)propanamida;

4 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea;

5 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-2-il)urea;

6 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida;

382

7 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-3-il)acetamida;

8 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-3-il)propanamida;

9 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-3-il)urea;

10 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-4-il)acetamida;

11 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piridin-4-il)acetamida;

12 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridin-4-il)urea;

13 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(pirimidin-4-il)acetamida;

14 1N-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(piracin-2-il)acetamida;

15 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(piridacin-4-il)urea;

16 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(pirimidin-5-il)acetamida;

17 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-cloropiridin-3-il)acetamida;

18 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoropiridin-3-il)urea;

19 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(2-metilpirimidin-5-il)urea;

20 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(1,3,5-triacin-2-il)urea;

21 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-

il)urea;

22 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2- (metilsulfonil)etil)piridin-3-il)urea;

23 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)-piridin-3-il)urea;

24 1-((1(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol- 5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(2-(metilsulfonil)etil)-piridin-3-il)urea;

25 5-(3((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)picolinamida;

26 5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)picolinamida;

27 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)propanamida;

28 N-((5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)piridin-2-il)metil)-metansulfonamida;

29 Diamida N-((5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)piridin-2-il)metil)-sulfúrica;

30 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-propanamida;

31 (E)-1-((1-(3,3-dimetilbut-1-enil)-3-(tri-fluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-piridin-3-il)urea;

32 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

33 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

34 1-((1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

35 1-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

36 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)3-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

37 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

38 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(3-isopropilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea;

39 1-((1-(3-ter-butilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-urea;

40 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(3-(metoximetil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

41 1-((1-(3-(difluorometil)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

42 1-((1-(3-cianofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

43 1-((1-(3-(dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

44 1-((1-(5-cloropiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

45 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

46 1-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-piridin-3-il)urea;

47 1-((1-(1H-indol-6-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

48 1-((1-(furan-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

49 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-3-((1-(tiofen-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea;

50 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

51 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-propanamida;

52 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea;

53 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietoxi)metil)piridin-3-il)propanamida;

54 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-il)urea;

55 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)picolinamida;

56 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)picolinamida;

57 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenil-picolinamida;

58 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)picolinamida;

59 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(tri-fluorometil)fenil)picolinamida;

60 5-(1((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N(4-fluorofenil) picolinamida;

61 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)1-oxopropan-2-il)N(4-(trifluorometil)fenil) picolinamida;

62 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenil-pirimidin-2-carboxamida;

63 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluoro-fenil)pirimidin-2-carboxamida;

64 5-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(tri-fluorometil)fenil)pirimidin-2-carboxamida;

65 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenil-pirimidin-2-carboxamida;

66 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-fluorofenil) pirimidin-2-carboxamida;

67 5-(1-((3-ter-butil-1(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(tri-fluorometil) fenil)pirimidin-2-carboxamida;

68 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)urea;

69 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)-urea;

70 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

71 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-urea;

72 1-((1-(3-clorofenil)3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-urea;

73 1-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

74 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-pentil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

75 1-((1-(ciclopropilmetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

76 1-((1-ciclohexil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

77 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-

(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

78 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

79 1-((1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

80 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

81 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

82 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(3-isopropilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

83 1-((1-(3-ter-butilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

84 1-((3-ter-butil-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

85 1-((3-ter-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

86 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)-metil)urea;

87 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)piridin-3-il)urea;

88 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)propanamida;

89 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-metoxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)urea;

90 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)urea;

91 N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-benzamida;

92 N-(5-(1((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-piridin-2-il)benzamida;

93 N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-fluorobenzamida;

94 N-(5-(1((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-piridin-2-il)-4-fluorobenzamida;

95 N-(5-(1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)-4-clorobenzamida;

96 4-cloro-N-(5(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)piridin-2-il)benzamida;

97 4-cloro-N-(5-(1-oxo-1-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)propan-2-il)-piridin-2-il)benzamida;

98 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propan-amida;

99 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

100 N-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

101 N-(5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)piridin-2-il)metan-sulfonamida;

102 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

103 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-il)propanamida;

104 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoxi-6-(metilsulfonamido)-piridin-3-il)propanamida;

105 N-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-metoxi-6-(metilsulfonamido)piridin-3-il)-propanamida;

106 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)-piridin-3-il)urea;

107 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)urea;

108 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((3-ter-

butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

109 1-(6-(acetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

110 1-((3-ter-butil-1(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

111 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

112 1-((1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

113 1-((1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il)urea;

114 1-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-urea;

115 1-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-isopropilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

116 1-((1-(3-ter-butilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il)urea;

117 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

118 1-((1-(3-(dimetilamino)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)urea;

119 1-(6-(3-hidroxiacetidin-1-il)piridin-3-il)-3-((1-(3-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

120 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

121 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-urea;

122 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-fluoro-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

123 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

124 (R)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

125 (S)-1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-piridin-3-il)urea;

126 (R)-1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

127 (S)-1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il)urea;

128 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-hidroxipiridin-3-il)urea;

129 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)propanamida;

130 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)urea;

131 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea;

132 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)urea;

133 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)urea;

134 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-((2-hidroxietilamino)metil)-piridin-3-il)urea;

135 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(((2-hidroxietil)(metil)amino)-metil)piridin-3-il)urea;

136 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea;

137 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-metilpiridin-3-il)urea;

138 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4,6-dimetilpiridin-3-il)urea;

139 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)urea;

140 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

141 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)-2-metilpiridin-3-il)urea;

142 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(5-fluoro-6-(hidroximetil)piridin-3-il)propanamida;

143 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)-2-metilpiridin-3-il)urea;

144 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)urea;

145 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-il)-urea;

146 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-propanamida;

147 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-metoxietilamino)piridin-3-il)-propanamida;

148 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-((2-hidroxietil)(metil)amino)-piridin-3-il)propanamida;

149 N-((1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)propanamida;

150 N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-propanamida;

151 2-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)-N-((1-m-tolil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;

152 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea;

153 1-((3-ter-butil-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietil)piridin-3-il)urea;

154 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)urea;

155 1-((1-(3,5-difluorofenil)-3-(trifluoro-metil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

156 1-((1-(4-cloro-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

157 1-(6-(2-hidroxietilamino)piridin-3-il)-3-((1-(4-metoxi-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)urea;

158 1-((1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(2-hidroxietilamino)-piridin-3-il)urea;

159 1-((3-ter-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(metilsulfonilmetil)piridin-3-il)urea;

160 1-((3-ter-butil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

161 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(6-(2-(metilsulfonil)etil)piridin-3-il)propanamida;

162 N-((5-(3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)pirimidin-2-il)metil)-metanesulfonamida; y

163 1-((3-ciclopropil-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)urea;

opcionalmente en forma de un solo estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, en forma del compuesto libre y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

13. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un compuesto sustituido de conformidad con cualquiera de as reivindicaciones 1 a 12 para usarse en el

tratamiento y/o profilaxis de uno o más trastornos y/o de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste de dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular; hiperalgesia, causalgia, migraña, depresión; afección nerviosa; daños axonales; enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente estados de deficiencia cognitiva, de manera particularmente preferida trastornos de la memoria, epilepsia; enfermedades respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste de asma, bronquitis e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga superactiva (OAB); trastornos y/o daños del tracto gastrointestinal; úlceras duodenales; úlceras gástricas, síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones de los ojos; irritaciones de la piel; enfermedades de la piel de origen neurótico, enfermedades alérgicas de la piel; psoriasis; vitíligo; herpes simple; inflamaciones; preferiblemente inflamaciones del intestino, los ojos, la vejiga, la piel o la membrana mucosa nasal; diarrea; prurito, osteoporosis; artritis; osteoartritis; enfermedades reumáticas; trastornos de alimentación, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos, mal uso de medicamentos; síntomas de abstención en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos preferiblemente a opioides naturales o sintéticos; dependencia de drogas; mal uso de drogas; síndromes de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia del alcohol; mal uso del alcohol;

síntomas de abstinencia de dependencia del alcohol; para la diuresis; para la antidiuresis; para influenciar el sistema cardiovascular; para incrementar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios cortados; para incrementar la libido; para modular la actividad motriz; para la anxiolisis; para la anestesia local y/o para inhibir efectos laterales indeseables, preferiblemente seleccionados del grupo que cosiste de hipertermia, hipertensión y broncoconstricción, activadas por administración de agonistas en el receptor de vanilloide 1 (receptor de VR1/TRPV1), seleccionados preferiblemente del grupo que consiste de capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

15. Un método de tratamiento y/o profilaxis de uno o más trastornos y/o de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste de dolor, preferiblemente dolor seleccionado del grupo que consiste del dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor visceral y dolor articular; hiperalgesia, causalgia, migraña, depresión; afección nerviosa; daños axonales; enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; disfunciones cognitivas, preferiblemente estados de deficiencia cognitiva, de manera particularmente preferida trastornos de la memoria, epilepsia; enfermedades respiratorias, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste de asma, bronquitis e inflamación pulmonar; tos; incontinencia urinaria; vejiga superactiva (OAB); trastornos y/o daños del tracto gastrointestinal; úlceras duodenales; úlceras gástricas, síndrome del intestino irritable; apoplejías; irritaciones de los ojos; irritaciones de la piel; enfermedades de la piel de

origen neurótico, enfermedades alérgicas de la piel; psoriasis; vitíligo; herpes simple; inflamaciones; preferiblemente inflamaciones del intestino, los ojos, la vejiga, la piel o la membrana mucosa nasal; diarrea; prurito, osteoporosis; artritis; osteoartritis; enfermedades reumáticas; trastornos de alimentación, preferiblemente seleccionados del grupo que consiste de bulimia, caquexia, anorexia y obesidad; dependencia de medicamentos, mal uso de medicamentos; síntomas de abstención en la dependencia de medicamentos; desarrollo de tolerancia a medicamentos preferiblemente a opioides naturales o sintéticos; dependencia de drogas; mal uso de drogas; síndromes de abstinencia en la dependencia de drogas; dependencia del alcohol; mal uso del alcohol; síntomas de abstinencia de dependencia del alcohol; para la diuresis; para la antidiuresis; para influenciar el sistema cardiovascular; para incrementar la vigilia; para el tratamiento de heridas y/o quemaduras; para el tratamiento de nervios cortados; para incrementar la libido; para modular la actividad motriz; para la anxiolisis; para la anestesia local y/o para inhibir efectos laterales indeseables, preferiblemente seleccionados del grupo que cosiste de hipertermia, hipertensión y broncoconstricción, activadas por administración de agonistas en el receptor de vanilloide 1 (receptor de VR1/TRPV1), seleccionados preferiblemente del grupo que consiste de capsaicina, resiniferatoxina, olvanil, arvanil, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanil y capsavanil.

**RESUMEN**

La invención se relaciona con derivados de carboxamida y urea que contienen pirazol heteroaromático sustituido como ligandos del receptor de vanilloide, con composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos y también con esos compuestos para usarse en el tratamiento y/o profilaxis del dolor y enfermedades y/o trastornos adicionales.

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

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
31 January 2013 (31.01.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/013815 A8

(51) International Patent Classification:
*C07D 401/12* (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
*C07D 401/14* (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/003135

(22) International Filing Date:
25 July 2012 (25.07.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11006114.0 26 July 2011 (26.07.2011) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **FRANK, Robert** [DE/DE]; Luisenstrasse 28, 52070 Aachen (DE). **BAHRENBERG, Gregor** [DE/DE]; Auf Aderich 38, 52156 Monschau-Konzen (DE). **CHRISTOPH, Thomas** [DE/DE]; Schilderstrasse 42, 52080 Aachen (DE). **LESCH, Bernhard** [DE/DE]; Korneliusstrasse 59, 52076 Aachen (DE). **LEE, Jeewoo** [KR/KR]; c/o Digitalbiotech Co., Ltd., Building 20, Room 402, College of Pharmacy, Seoul National University, Shinlim-Dong-Kwanak-Ku Seoul 151-742 (KR).

(74) Agents: **BROSCH, Oliver** et al.; Patentanwälte Kutzenberger & Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Cologne (DE).

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

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

**Published:**

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

(48) Date of publication of this corrected version:
9 January 2014

(15) Information about Correction:
see Notice of 9 January 2014

WO 2013/013815 A8

(54) Title: SUBSTITUTED HETEROAROMATIC PYRAZOLE-CONTAINING CARBOXAMIDE AND UREA DERIVATIVES AS VANILLOID RECEPTOR LIGANDS

(57) Abstract: The invention relates to substituted heteroaromatic pyrazole-containing carboxamide and urea derivatives as vanilloid receptor ligands, to pharmaceutical compositions containing these compounds and also to these compounds for use in the treatment and/or prophylaxis of pain and further diseases and/or disorders.

401

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 14 - 001164**

Bogotá D.C., Enero 08 de 2014 - 15:18:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR PAGO |
|---|---|---|---|---|---|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 569012835 | 08/01/2014 | 90.526.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION | 515.000.00 | 515.000.00 |
| | | | | $515.000.00 |

**SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*****

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
**No. 14-004193- -00000-0000**
Fecha: 2014-01-10 16:12:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 403



402

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 14 - 001525**

Bogotá D.C., Enero 09 de 2014 - 13:10:11

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

| TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PAGO | VR PAGO |
|---|---|---|---|---|---|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 560783204 | 09/01/2014 | 8.897.000.00 |

*** Conceptos Pagados ***

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
|---|---|---|---|---|
| 5 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC | 31.000.00 | 155.000.00 |
| | | | | $155.000.00 |

**SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*****

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
**No. 14-004193- -00000-0000**
Fecha: 2014-01-10 16:12:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 403

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

**PATENTE DE INVENCIÓN** ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

Completa ☐ Incompleta ☐

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 14-004193- -00000-0000**

Fecha: 2014-01-10 16:12:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 403