Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

CSA716504

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-10549

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

1/2

TITULO: DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE LA CITOCROMO OXIDASA P450

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de Febrero de 2009

P2009/000012

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-010549- -00000-0000
Fecha: 2009-02-04 16:43:12 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE!YII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 358

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000012**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: **PFIZER PRODUCTS INC**
Dirección: Eastern Point Road, Groton, CT 06340
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos de America
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8ª-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) Simon Paul PLANKEN; **2)** Scott Channing SUTTON; **3)** Rongliang CHEN
Dirección: 1) 10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: 1) Británico; **2 y 3)** Estadounidenses

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2007/001878 Fecha Junio 25, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/004096 Fecha Enero 10, 2008

(6) **Título (54)** **DERIVADOS DE PIRAZOL COMO INHIBIDORES DE LA CITOCROMO OXIDASA P450**

Clasificación Internacional (51) C07D 401/04, C07D 401/14, C07D 403/04, C07D 409/14, C07D 413/14, A61K 31/4427, A61K 31/443, A61K 31/4433, A61K 31/4433, A61K 31/4155, A61P 31/18

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Julio 5, 2006	60/806,596
US	Abril 10, 2007	60/910,988
US	Junio 4, 2007	60/941,808

(9) **Comprobante de pago No.** 09- **Fecha** Febrero 04 de 2009

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-017.958
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 9,190
FECHA : FEBRERO 4 DE 2009

No. 09-010549- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:43:12 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 358

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	101040004	04/02/2009	1,585,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. [illegible]
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - [illegible] ESPAÑOL
RESOLUCION No. [illegible] 11.2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRES [illegible]
C. C. [illegible] 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

   El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

   Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del Estado de Nueva York

8. Bajo el Número **NYC-10404952A**

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.[illegible]
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 1 DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

   This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10404952A

9. Seal/Stamp 10. Signature

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

COLOMBIA

Carlos R. Olar
J. Ian Raisbec
Ana María Frie
Juan Guillermo Mou
Natalia Castr

Zayde Chahi
Zaava Ravi
Jacqueline Chapar
Jose Luis Londoñ
Camilo Alvare
Felipe Mendoz
Camilo Rodrígue
Santiago Pard

Of Counse
Guillermo Chahí
Graciela Mel

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

PFIZER PRODUCTS INC.,

Signature/Firma: By: Grover F. Fuller

Grover F. Fuller, Jr.
Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha: 17 November 2005

City,Country/Ciudad,País: New York, NY USA

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

Grover F. Fuller, Jr.

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

3. That **PFIZER PRODUCTS INC,** having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

NOTARY PUBLIC (Signature): Susan Z. Killian

SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01KI6116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York)
County of New York)
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 January 2008 (10.01.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/004096 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/443* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *A61K 31/4433* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61K 31/4155* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 31/18* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2007/001878

(22) International Filing Date: 25 June 2007 (25.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/806,596 5 July 2006 (05.07.2006) US
60/910,988 10 April 2007 (10.04.2007) US
60/941,808 4 June 2007 (04.06.2007) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **PFIZER PRODUCTS INC.** [US/US]; Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **PLANKEN, Simon Paul** [GB/US]; Pfizer Global Research and Development, 10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **SUTTON, Scott Channing** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). **CHEN, Rongliang** [US/US]; Pfizer Global Research and Development, 10555 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agents: **FULLER, Grover, F., Jr.** et al.; Pfizer Inc., 150 East 42nd Street, New York, 10017 (US).

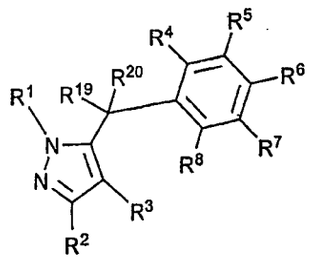
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

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

(54) Title: PYRAZOLE DERIVATIVES AS CYTOCHROME P450 INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, methods for their preparation, methods for their use, and pharmaceutical formulations comprising them.

WO 2008/004096 A1

PYRAZOLE DERIVATIVES AS CYTOCHROME P450 INHIBITORS

THERAPEUTIC COMPOUNDS

This application claims the benefit of United States Application No. 60/806,596, filed July 5, 2006, United States Application No. 60/910,988, filed April 10, 2007, and United States Application No. 60/941,808, filed June 4, 2007, all of which are herein incorporated by reference in their entirety.

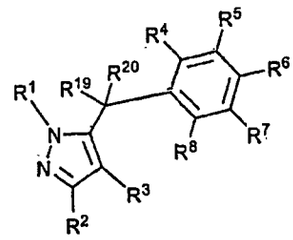
BACKGROUND

The cytochrome P450 (CYP450) enzyme system is responsible for the biotransformation of drugs from active to inactive metabolites that are readily excreted by the body. Furthermore, the rapid metabolism of certain drugs by the CYP450 enzyme system can markedly alter their pharmacokinetic (PK) profile and can result in sub-therapeutic plasma levels of those drugs over time. In the area of anti-infective therapy, such as treating viral infections such as human immunodeficiency virus (HIV) infections, such sub-therapeutic drug plasma levels can lead to an increase in resistance of the virus.

Ritonavir (RTV) is a marketed HIV protease inhibitor (PI) that, due to its ability to inhibit the cytochrome P450 3A4 enzyme, is also used to "boost" the pharmacokinetic exposure of many co-administered anti-retrovirals. However, RTV is associated with clinically significant gastrointestinal and metabolic side effects including nausea, emesis, diarrhea, and dyslipidemia. Administering low doses of a compound with potent antiviral activity may also contribute to the selection of drug-resistant strains of HIV. A novel CYP3A4 inhibitor capable of boosting antivirals as effectively as RTV but devoid of antiviral activity and significant side-effects would offer significant advantages and therapeutic value in the treatment of those suffering from infection with the HIV virus. The present invention discloses compounds that are useful in the inhibition of the CYP450 enzyme system and may be used to boost the pharmacokinetic exposure of co-administered drugs, including anti-retrovirals. It also discloses pharmaceutical formulations comprising such compounds, methods of making them, and methods of using them.

SUMMARY

In one embodiment, the present invention provides compounds of formula (I),



(I)

wherein:

R^1 is C_1-C_8 alkyl, -$(CR^9R^{10})_tR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{13}R^{14})$, -$(CR^9R^{10})_t$-(3-10 membered heterocyclyl)-R^{11}, or -$(CR^9R^{10})_t$-(5-9 membered heteroaryl)-R^{11};

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, -$(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$, and -$C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl, wherein said C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl groups are optionally substituted with one or more R^{15} groups; or

R^{13} and R^{14}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3-10 membered heterocyclyl group, optionally substituted with one or more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), -$(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), -$(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_t$(halo), -$(CR^9R^{10})_t$-$OR^{16}$, and -$(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{18}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

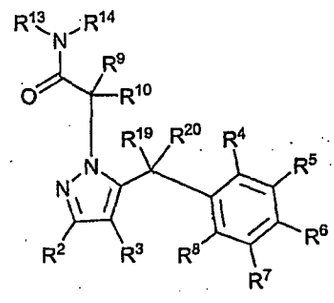
each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another embodiment are provided compounds of formula (I), wherein R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl, wherein said C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl groups are optionally substituted with one or more R^{15} groups.

In still another embodiment are provided compounds of formula (I), wherein R^{13} and R^{14}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3-10 membered heterocyclyl group, optionally substituted with one or more R^{15} groups.

A further embodiment provides compounds of formula (IIa),



(IIa)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} group;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, -$(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$, and -$C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl, wherein said C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl groups are optionally substituted with one or more R^{15} groups; or

R^{13} and R^{14}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3-10 membered heterocyclyl group, optionally substituted with one or more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), -$(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), -$(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_t$(halo), -$(CR^9R^{10})_t$-$OR^{16}$, and -$(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} group;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

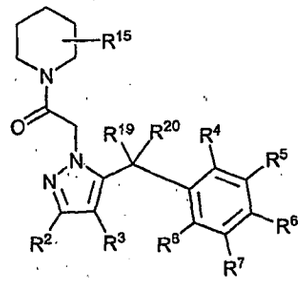
each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Further provided are compounds of formula (IIa), wherein R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl, wherein said C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl groups are optionally substituted with one or more R^{15} groups.

Another embodiment provides compounds of formula (IIa), wherein R^{13} and R^{14}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3-10 membered heterocyclyl group, optionally substituted with one or more R^{15} groups.

Further provided herein are compounds of formula (IIb),



(IIb)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} group;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Also provided herein are compounds of formula (IIb), wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} group;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, -$(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$, and -$C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), -$(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), -$(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_t$(halo), -$(CR^9R^{10})_t$-$OR^{16}$, and -$(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are hydrogen; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Further provided are compounds of formula (IIb), wherein:

R^2 is pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, and imidazolyl, optionally substituted with one or more R^{11} group;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^7, and R^8 are hydrogen;

R^6 is halo;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

R^{11} is selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are hydrogen; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another embodiement are provided compounds of formula (IIb), wherein:

R^2 is pyridyl;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^7, and R^8 are hydrogen;

R^6 is halo;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -

$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t-OR^{16}$, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

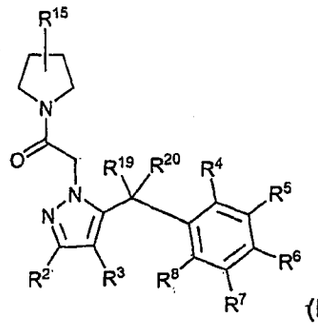
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are hydrogen; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another embodiment are provided compounds of formula (IIc),



(IIc)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$,

$-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t(halo)$, $-(CR^9R^{10})_t-OR^{16}$, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

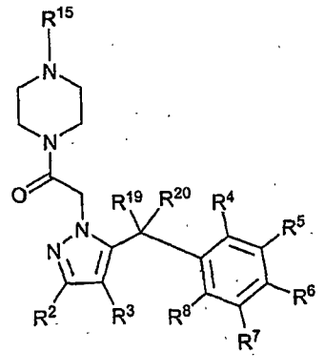
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another embodiment are provided compounds of formula (IId),



(IId)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$,

$-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t-OR^{16}$, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

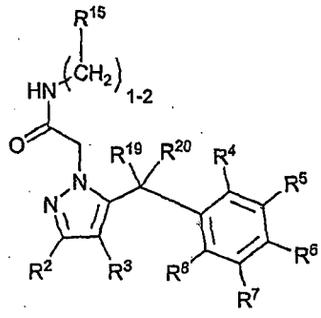
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

A further embodiment provides compounds of formula (IIe),



(IIe)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t-OR^{16}$, and

$-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

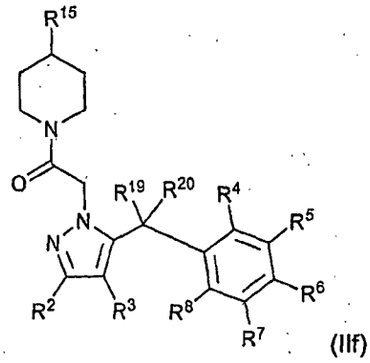
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Further provided herein are compounds of formula (IIf),



(IIf)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} group;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and

$-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{15} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Also provided herein are compounds of formula (IIf), wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} group;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are hydrogen; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Further provided are compounds of formula (IIf), wherein:

R^2 is pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, and imidazolyl, optionally substituted with one or more R^{11} group;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^7, and R^8 are hydrogen;

R^6 is halo;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

R^{11} is selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are hydrogen; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another embodiement are provided compounds of formula (IIf), wherein:

R^2 is pyridyl;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^7, and R^8 are hydrogen;

R^6 is halo;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3-C_8$ cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6-C_{10}$ aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

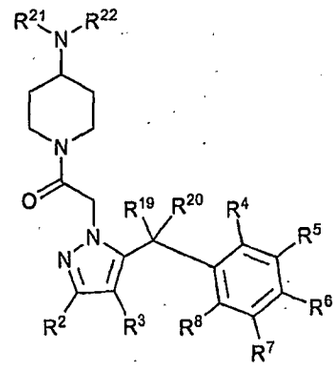
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t(C_3-C_8$ cycloalkyl), $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are hydrogen; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Further provided herein are compounds of formula (IIg),



(IIg)

wherein:

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{19}, and R^{20} are as defined for compounds of formula (IIb);

R^{21} is hydrogen or C_1-C_8 alkyl;

R^{22} is selected from hydrogen, $-C(O)R^{23}$, $-C(O)_2R^{23}$, $-S(O)R^{23}$, $-S(O)_2R^{23}$, $-S(O)N(R^{23}R^{24})$, $-S(O)_2N(R^{23}R^{24})$, and $-C(O)N(R^{23}R^{24})$; and

each R^{23} and R^{24} is independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; or

a pharamaceutically acceptable salt of solvate thereof.

In still another embodiment is provided compounds of formula (IIg), wherein:

R^2 is pyridyl;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^7, and R^8 are hydrogen;

R^6 is halo;

R^{19} and R^{20} are hydrogen;

R^{21} is hydrogen or C_1-C_8 alkyl;

R^{22} is selected from hydrogen, $-C(O)R^{23}$, $-C(O)_2R^{23}$, $-S(O)R^{23}$, $-S(O)_2R^{23}$, $-S(O)N(R^{23}R^{24})$, $-S(O)_2N(R^{23}R^{24})$, and $-C(O)N(R^{23}R^{24})$; and

each R^{23} and R^{24} is independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; or

a pharamaceutically acceptable salt of solvate thereof.

A further embodiment provides compounds of formula (IIg), wherein:

R^2 is pyridyl;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^7, and R^8 are hydrogen;

R^6 is fluoro;

R^{19} and R^{20} are hydrogen;

R^{21} is hydrogen or C_1-C_8 alkyl;

R^{22} is selected from hydrogen, $-C(O)R^{23}$, $-C(O)_2R^{23}$, $-S(O)R^{23}$, $-S(O)_2R^{23}$, $-S(O)N(R^{23}R^{24})$, $-S(O)_2N(R^{23}R^{24})$, and $-C(O)N(R^{23}R^{24})$; and

each R^{23} and R^{24} is independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; or

a pharamaceutically acceptable salt of solvate thereof.

A further embodiment provides compounds of formula (IIg), wherein:

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{19}, and R^{20} are as defined for compounds of formula (IIb); and

R^{21} and R^{22}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3- to 10-membered heterocyclyl group; or

a pharamaceutically acceptable salt of solvate thereof.

Another embodiment provides compounds of formula (IIg), wherein:

R^2 is pyridyl;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^7, and R^8 are hydrogen;

R^6 is halo;

R^{19} and R^{20} are hydrogen; and

R^{21} and R^{22}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3- to 10-membered heterocyclyl group; or

a pharamaceutically acceptable salt of solvate thereof.

Another embodiment provides compounds of formula (IIg), wherein:

R^2 is pyridyl;

R^3 is hydrogen;

R^4, R^5, R^7, and R^8 are hydrogen;

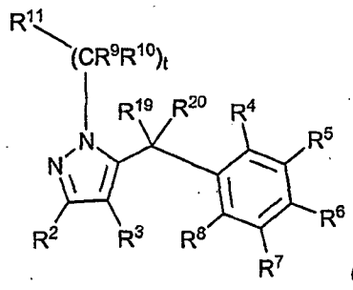
R^6 is fluoro;

R^{19} and R^{20} are hydrogen; and

R^{21} and R^{22}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3- to 10-membered heterocyclyl group; or

a pharamaceutically acceptable salt of solvate thereof.

In still a further embodiment are provided compounds of formula (IIIa),



(IIIa)

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

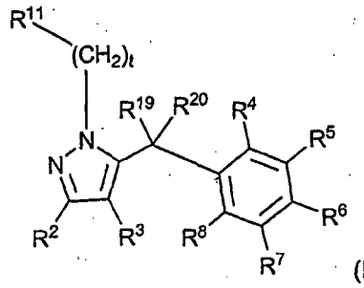
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Still another embodiment provides compounds of formula (IIIb),



(IIIb)

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, -$(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$, and -$C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), -$(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), -$(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_t$(halo), -$(CR^9R^{10})_t$-$OR^{16}$, and -$(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

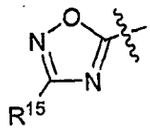
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

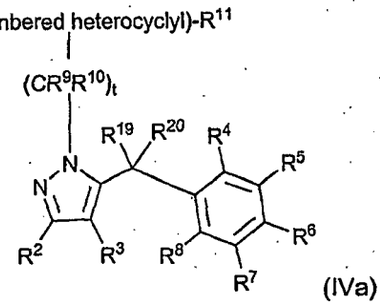
each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Another embodiment provides compounds of formula (IIIb), wherein R^{11} is 5-9 membered heteroaryl, wherein said heteroaryl is optionally substituted with or more R^{15} groups. In one embodiment, in the compounds of formula (IIIb), R^{11} is 5-membered heteroaryl, wherein said heteroaryl is optionally substituted with one or more R^{15} groups. A further embodiment provides compounds of formula (IIIb), wherein R^{11} is



In another embodiment are provided compounds of formula (IVa),



(IVa)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl,

5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

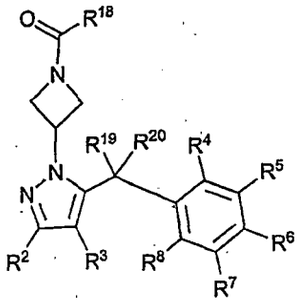
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Yet another embodiment provides compounds of formula (IVb),



(IVb)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, -$(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$, and -$C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), -$(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), -$(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_t$(halo), -$(CR^9R^{10})_t$-$OR^{16}$, and -$(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another embodiment are provided any compounds of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), wherein R^2 is selected from pyridyl, pyrazolyll, pyrimidinyl, and imidazolyl. Further provided are any compounds of (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), wherein R^2 is selected from 2-pyridinyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 4-pyrazolyl, 3-pyrimidinyl, and 4-imidazolyl. In another embodiment are provided any compounds of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), wherein R^2 is 4-pyridinyl.

A further embodiment provides any compounds of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), wherein R^3 is hydrogen.

In yet another embodiment are provided any compounds of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), wherein R^{19} and R^{20} are hydrogen. Also provided herein are any compounds of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), wherein R^4, R^5, R^7, and R^8 are hydrogen and R^6 is halo. Also provided are any compounds of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), wherein R^6 is chlorine or fluorine. Another embodiment provides any compounds of of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), wherein R^6 is fluorine.

A further embodiment provides compounds selected from:

4-[5-(4-fluorobenzyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridine;

1-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-ol;

N-cyclobutyl-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;

N-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-ylethyl)-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;

2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2-morpholin-4-ylethyl)acetamide;

2-(4-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperazin-1-yl)pyrimidine;

N-(2-amino-2-methylpropyl)-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;

2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-isopropylacetamide;

4-{5-(4-fluorobenzyl)-1-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1H-pyrazol-3-yl}pyridine;

2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)acetamide;

1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-4-methylpiperazine;

1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperazine;

2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]acetamide;

2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]acetamide;
(3R)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-amine;
4-[5-(4-fluorobenzyl)-1-(1-propionylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridine;
4-(3-{3-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}-3-oxopropyl)morpholine;
2-({3-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}carbonyl)pyrimidine;
5-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide;
4-(5-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)morpholine;
N-[2-(acetylamino)-2-methylpropyl]-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
(3R)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine;
(3S)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine;
1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-N-methylpyrrolidin-3-amine;
[(2R)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-2-yl]methanol;
1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-3-ol;
[(2S)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-2-yl]methanol;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2-pyrazin-2-ylethyl)acetamide;
N-[(1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
N-[(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(5-fluoropyrimidin-2-yl)methyl]acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(1-methyl-2-pyrazin-2-ylethyl)acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-N-methylacetamide;
(1R,2S)-2-({[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}amino)cyclopentanecarboxamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethyl]acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]acetamide;

2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]acetamide;
N-[(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)ethyl]acetamide;
1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-4-[methyl(propyl)amino]piperidine-4-carboxamide;
N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl)-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(cis-4-hydroxycyclohexyl)acetamide;
2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)acetamide;
4-{5-(4-fluorobenzyl)-1-[2-oxo-2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}pyrimidine;
1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-ol;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl)-N-methylacetamide;
N-[(3R)-1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl]acetamide;
N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)propanamide;
N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)ethanesulfonamide;
4-[(3R)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl]morpholine;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-2-methylpropanamide;
methyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)carbamate;
1-ethyl-3-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)urea;
1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-3-methylurea;
2-(4-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperazin-1-yl)pyrimidine;

N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylacetamide;

N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylethanesulfonamide;

2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-isopropylacetamide;

isopropyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methylcarbamate;

ethyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methylcarbamate;

ethyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)carbamate;

3-ethyl-1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1-methylurea;

isopropyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)carbamate;

1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1,3-dimethylurea;

3-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-one;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide;

4-[1-{2-[4-(1,1-dioxidoisothiazolidin-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}-5-(4-fluorobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridine;

4-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)morpholine;

N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylacetamide;

2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-N-methylacetamide;

methyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)carbamate;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)methanesulfonamide;

1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)-3-methylurea;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)acetamide;

methyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl)methylcarbamate;

1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl)-1,3-dimethylurea;

methyl [(3S)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl]carbamate;

1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-4-[2-(methylsulfonyl)ethyl]piperazine;
4-[5-(4-fluorobenzyl)-1-{2-[3-(methylsulfonyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-yl]pyridine; and
N-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-ylethyl)-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridazin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide; or
a pharmaeceutically acceptable salt thereof.

In another embodiment provides compounds selected from:
1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-one;
4-(5-(4-fluorobenzyl)-1-{2-[4-(methylsulfonyl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine;
1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-methylpiperidin-4-amine;
1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-amine;
1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-isopropylpiperidin-4-amine;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*-methylpropanamide;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*,2-dimethylpropanamide;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*-methylcyclobutanecarboxamide;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*-methylcyclopropanecarboxamide;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*-methylmethanesulfonamide;
methyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methylcarbamate;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N'*-isopropyl-*N*-methylurea;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N'*-isopropylurea;
N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)cyclobutanecarboxamide;
N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide;
1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-3-ol;
1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-4-[methyl(propyl)amino]piperidine-4-carboxamide;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)propanamide;
N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)ethanesulfonamide;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-2-methylpropanamide;
methyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)carbamate;
1-ethyl-3-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)urea;
1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-3-methylurea;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylacetamide;
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylethanesulfonamide;
isopropyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methylcarbamate;
ethyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methylcarbamate;
ethyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)carbamate;
3-ethyl-1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1-methylurea;
isopropyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)carbamate;
1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1,3-dimethylurea;
3-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-one;
N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide;
4-[1-{2-[4-(1,1-dioxidoisothiazolidin-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}-5-(4-fluorobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridine; and
N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylacetamide; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another emobidment are provided compounds selected from:

1-acetyl-4-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperazine; 2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-N-methylacetamide; 1'-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-1,4'-bipiperidin-2-one; and 4-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-

yl]acetyl}piperidin-4-yl)morpholine; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In yet another embodiment are provided compounds selected from:

N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylacetamide; N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylpropanamide; N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N,2-dimethylpropanamide; 4-[1-{2-[4-(1,1-dioxidoisothiazolidin-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}-5-(4-fluorobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridine; and N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. In still another embodiment is provided the compound N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Further provided are pharmaceutically acceptable salts of the compounds included herein, wherein such salts are selected from mesylate and phosphate, or pharmaceutically acceptable solvates thereof. In another embodiment are provided pharmaceutically acceptable salts of the compounds included herein, wherein such salts are selected from mesylate, or pharmaceutically acceptable solvates thereof. Further provided are pharmaceutically acceptable salts of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide, wherein such salts are selected from mesylate and phosphate. In another embodiment is provided a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide. In still another embodiment are provided a hydrate and anhydrous form of the mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide. Further included herein is a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide.

Further provided herein are solid forms of any of the compounds included herein, or their pharmaceutically acceptable salts or solvates, including the amorphous forms of such compounds as well as crystalline forms, including all polymorphic forms of such crystalline forms.

In another embodiment is provided a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 20.47. Another embodiment provides a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 20.47 and about 13.80. Further provided is a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-

yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 20.47, about 13.80, and about 18.44. Also included herein is a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 20.47, about 13.80, about 18.44, and about 19.32. Further provided is a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 20.47 ± 0.05. Another embodiment provides a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 20.47 ± 0.05 and 13.80 ± 0.05. Further provided is a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 20.47 ± 0.05, 13.80 ± 0.05, and 18.44 ± 0.05. Also included herein is a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 20.47 ± 0.05, 13.80 ± 0.05, 18.44 ± 0.05, and 19.32 ± 0.05.

Also provided is provided a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting exhibiting a melting temperature of between about 128 °C and about 139 °C.

Another embodiment affords a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 17.99. Also provided is a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 17.99 and about 14.36. Further included is a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 17.99, about 14.36, and about 22.27. Another embodiment affords a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 17.99 ± 0.05. Also provided is a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 17.99 ± 0.05 and 14.36 ± 0.05. Further included is a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-

pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 17.99 ± 0.05, 14.36 ± 0.05, and 22.27 ± 0.05.

Also provided is provided a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting exhibiting a melting temperature of between about 180 °C and about 183 °C.

A further embodiment affords a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 19.46. Further provided is a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 19.46 and about 15.03. Also included is a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 19.46, about 15.03, and about 21.70. A further embodiment affords a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 19.46 ± 0.05. Further provided is a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 19.46 ± 0.05 and 15.03 ± 0.05. Also included is a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 19.46 ± 0.05, 15.03 ± 0.05, and 21.70 ± 0.05.

A further embodiment affords a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 18.78. Further provided is a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 18.78 and about 20.15. Further provided is a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 18.78, about 20.15, and about 16.51. A further embodiment affords a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-

4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 18.78 ± 0.05. Further provided is a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 18.78 ± 0.05 and 20.15 ± 0.05. Further provided is a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 18.78± 0.05, 20.15 ± 0.05, and 16.51 ± 0.05.

Also provided is provided a crystalline form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting exhibiting a melting temperature of between about 197 °C and about 201 °C.

A further embodiment affords a crystalline form of a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 20.68. Also included is a crystalline form of a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 20.68 and about 18.33. Also included is a crystalline form of a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of about 20.68, about 18.33, and about 19.43. A further embodiment affords a crystalline form of a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting a characteristic peak in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 20.68 ± 0.05. Also included is a crystalline form of a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 20.68 and 18.33 ± 0.05. Also included is a crystalline form of a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting characteristic peaks in the powder x-ray diffraction pattern, expressed in degrees two-theta, of 20.68 ± 0.05, 18.33 ± 0.05, and 19.43 ± 0.05.

Also provided is provided a crystalline form of a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide exhibiting exhibiting a melting temperature of between about 213 °C and 220 °C.

In other embodiments are provided pharmaceutical compositions, comprising an effective amount of at least one of any compound of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also provides pharmaceutical compositions, comprising an effective amount of at least one compound of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), and a pharmaceutically acceptable carrier. Also provided herein are such pharmaceutical compositions, further comprising an effective amount of at least one additional compound that is metabolized by cytochrome P450. Also provided are such pharmaceutical compositions, wherein said at least one additional compound is 6-cyclopentyl-6-[2-(2,6-diethylpyridin-4-yl)ethyl]-3-[(5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)methyl]-4-hydroxy-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Further provided are such pharmaceutical compositions, wherein said at least one additional compound is an anti-HIV compound. Also provided are such pharmaceutical compositions, wherein said at least one additional compound is an HIV protease inhibitor. In yet another embodiment are provided such pharmaceutical compositions, wherein said at least one additional compound is selected from amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Still another embodiment provides such pharmaceutical compositions, wherein said at least one additional compound is selected from amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Another embodiment provides such pharmaceutical compositions, wherein said at least one additional compound is (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide.

Yet another embodiment provides such pharmaceutical compositions, comprising at least one compound of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), and an anti-HIV compound as a combined preparation for simultaneous, separate, or sequential administration to an HIV-infected mammal for the treatment of HIV in said mammal.

Still another embodiment affords pharmaceutical compositions, comprising an effective amount of (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide), ethyl 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate, or *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-

azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide), at least one compound of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), and a pharmaceutically acceptable carrier. Still another embodiment provides such pharmaceutical compositions, comprising an effective amount of (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide), at least compound of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), and a pharmaceutically acceptable carrier.

A further embodiment provides methods of inhibiting the metabolism in a mammal of a first compound that is metabolized by cytochrome P450, comprising administering to said mammal said first compound and an effective amount of a second compound, wherein said second compound is selected from those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb). Further provided are such methods, wherein said first compound is an anti-HIV compound. Also provided are such methods, wherein said anti-HIV compound is an HIV protease inhibitor. In yet another embodiment are provided such methods, wherein said HIV protease inhibitor is selected from amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. In still a further embodiment are provided such methods, wherein said HIV protease inhibitor is selected from amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Also included are such methods, wherein said HIV protease inhibitor is (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide.

Further provided are methods of inhibiting the metabolism in a mammal of a first compound that is metabolized by cytochrome P450, comprising administering to said mammal said first compound and an effective amount of a second compound, wherein said first compound is 6-cyclopentyl-6-[2-(2,6-diethylpyridin-4-yl)ethyl]-3-[(5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)methyl]-4-hydroxy-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the second compound is any one of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb).

Further included herein are methods of inhibiting the metabolism in a mammal of a first compound that is metabolized by cytochrome P450, comprising administering to said mammal said first compound and an effective amount of a second compound, wherein said first compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-

azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide), ethyl 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate, or *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide), and said second compound is any one of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb). Further provided herein are such methods, wherein said first compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-*exo*-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide).

In another embodiment are provided methods of improving the pharmacokinetics in a mammal of a first compound, comprising administering to said mammal said first compound and an effective amount of a second compound, wherein said second compound is selected from those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb). Further included herein are such methods, wherein said first compound is 6-cyclopentyl-6-[2-(2,6-diethylpyridin-4-yl)ethyl]-3-[(5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)methyl]-4-hydroxy-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A further embodiment provides such methods, wherein said first compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide), ethyl 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate, or *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide). Also included herein are such methods, wherein said first compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide).

Further included herein are methods of improving the pharmacokinetics in a mammal of a first compound, comprising administering to said mammal said first compound and an effective amount of a second compound, wherein said first compound is an anti-HIV compound and wherein said second compound is selected from those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb). Also included herein are such methods, wherein said anti-HIV compound is an HIV protease inhibitor. In another embodiment are provided such methods, wherein said HIV protease inhibitor is selected from amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium.

Further included are such methods, wherein said HIV protease inhibitor is selected from amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Another embodiment provides such methods, wherein said HIV protease inhibitor is (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide. A further embodiment provides any of the above methods, wherein the administration of said first and second compounds occurs sequentially, or wherein the administration of said first and second compounds occurs at the same time.

Another embodiment provides methods of treating HIV in an HIV-infected mammal, comprising administering to said mammal an effective amount of a first compound and an effective amount of a second compound, wherein said first compound is an anti-HIV compound and said second compound is selected from those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa), or (IVb). Another embodiment provides such methods, wherein said first compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide), ethyl 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate, or *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide). In yet another embodiment are provided such methods, wherein said first compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide). A further embodiment provides such methods, where said first compound is an HIV protease inhibitor. A further embodiment provides such methods, wherein said first compound is selected from amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Yet another embodiment provides such methods, wherein said first compound is selected from amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Additionally provided herein are such methods, wherein said first compound is (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide. A further embodiment

provides any of the above methods, wherein the administration of said first and second compounds occurs sequentially, or wherein the administration of said first and second compounds occurs at the same time.

Also provided herein are methods of inhibiting HIV replication in an HIV-infected mammal, comprising administering to said mammal an effective amount of a first compound and an effective amount of a second compound, wherein said first compound is an HIV replication-inhibiting compound and said second compound is selected from those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa), or (IVb). Also provided are such methods, wherein said first compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide), ethyl 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate, or *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide). Further included are such methods wherein said first compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide). In still another embodiment are afforded such methods, where said first compound is an HIV protease inhibitor. Another embodiment affords such methods, wherein said first compound is selected from amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Further included are such methods, wherein said first compound is selected from amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Still another embodiment provides such methods, wherein said first compound is (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide. Further included are any such methods, wherein the administration of said first and second compounds occurs sequentially, or wherein the administration of said first and second compounds occurs at the same time.

A further embodiment affords the use of a first compound and a second compound in the preparation of a medicament for the treatment of HIV infection in an HIV-infected mammal, wherein said first compound is selected from those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa), or (IVb), and said second compound is

an anti-HIV compound. Another embodiment includes such uses, wherein said second compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide), ethyl 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate, or *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide). Further included herein are such uses, wherein said second compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide). Additionally included are such uses, wherein said second compound is an HIV protease inhibitor. Also included are such uses, wherein said second compound is selected from amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Further provided herein are such uses, wherein said second compound is selected from amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. In yet another embodiment are provided such uses, wherein said second compound is (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide.

Another embodiment included herein provides the use of a first compound and a second compound in the preparation of a medicament for improving the pharmacokinetics of said second compound in a mammal, wherein said first compound is selected from those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa), or (IVb), and said second compound is metabolized by cytochrome P450. Further provided herein are such uses, wherein said second compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide), ethyl 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate, or *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide). A further embodiment provides such uses, wherein said second compound is (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide). Another embodiment affords such uses, wherein said second compound is an anti-HIV compound.

Still further are included such uses wherein the second compound is an HIV protease inhibitor. Further provided are such uses, wherein said second compound is selected from amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. Still further are provided such uses, wherein said second compound is selected from amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirase, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide, and fosamprenavir calcium. A further embodiment provides such uses, wherein said second compound is (4R)-N-allyl-3-{(2S,3S)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide.

Further provided are any of the medicaments described herein, wherein said medicament is for simultaneous, separate, or sequential administration to an HIV-infected mammal for the treatment of HIV.

In another embodiment are provided any of the above-described methods or uses wherein the cytochrome P450 enzyme is the 3A4 isoform.

As used herein, the terms "comprising" and "including" are used in their open, non-limiting sense.

As used herein, the term "HIV" means Human Immunodeficiency Virus. The term "HIV integrase," as used herein, means the Human Immunodeficiency Virus integrase enzyme.

The term "C_1-C_8 alkyl," as used herein, means saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties and containing from 1 to 8 carbon atoms. Examples of such groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, and tert-butyl.

The term "C_2-C_8 alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon double bond wherein alkyl is as defined above and including E and Z isomers of said alkenyl moiety, and having from 2 to 8 carbon atoms.

The term "C_2-C_8 alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon triple bond wherein alkyl is as defined above, and containing from 2-8 carbon atoms.

The term "C_3-C_8 cycloalkyl" means a saturated, monocyclic, fused, or spiro, polycyclic ring structure having a total of from 3 to 8 carbon ring atoms. Examples of such groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and adamantyl.

The term "C_6-C_{10} aryl", as used herein, means a group derived from an aromatic hydrocarbon containing from 6 to 10 carbon atoms. Examples of such groups include, but are not limited to, phenyl or naphthyl. The terms "Ph" and "phenyl," as used herein, mean a $-C_6H_5$ group. The term "benzyl," as used herein, means a $-CH_2C_6H_5$ group.

The term "3-10 membered heterocyclyl" as used herein, means a non-aromatic, monocyclic, bicyclic, tricyclic, or tetracyclic group having a total of from 3 to 10 atoms in its ring system, and containing from 1 to 9 carbon atoms and from one to four heteroatoms each independently selected from O, S and N, and with the proviso that the ring of said group does not contain two adjacent O atoms or two adjacent S atoms. Furthermore, such 3-10 membered heterocyclyl groups may comprise polycyclic, spiro ring systems. Also, such groups may be optionally benzofused. Additionally, such 3-10 membered heterocyclyl groups may contain an oxo substituent at any available atom that will result in a stable compound. For example, such a group may contain an oxo atom at an available carbon or nitrogen atom. Such a group may contain more than one oxo substituent if chemically feasible. In addition, it is to be understood that when such a C_2-C_{10} heterocyclyl group contains a sulfur atom, said sulfur atom may be oxidized with one or two oxygen atoms to afford either a sulfoxide or sulfone. An example of a 4-membered heterocyclic group is azetidinyl (derived from azetidine). An example of a 5-membered heterocyclic group is thiazolyl and an example of a 10 membered heterocyclic group is quinolinyl. Further examples of such C_2-C_{10} heterocyclyl groups include, but are not limited to, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, dihydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidino, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, piperazinyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, homopiperidinyl, oxepanyl, thiepanyl, oxazepinyl, diazepinyl, thiazepinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dithianyl, dithiolanyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, 3H-indolyl and quinolizinyl.

The term "5-9 membered heteroaryl, " as used herein, means an aromatic heterocyclic group having a total of from 5 to 9 atoms in its ring, and containing from 1 to 8 carbon atoms and from one to four heteroatoms each independently selected from O, S and N, and with the proviso that the ring of said group does not contain two adjacent O atoms or two adjacent S atoms. The heterocyclic groups include benzo-fused ring systems. Examples of aromatic heterocyclic groups are pyridinyl, imidazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, pteridinyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, and furopyridinyl. The heteroaryl groups may be C-attached or N-attached where such is possible. For

instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached). Further, a group derived from imidazole may be imidazol-1-yl (N-attached) or imidazol-3-yl (C-attached).

The terms "halogen" and "halo," as used herein, mean fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term "substituted," means that the specified group or moiety bears one or more substituents. The term "unsubstituted," means that the specified group bears no substituents. The term "optionally substituted" means that the specified group is unsubstituted or substituted by one or more substituents. It is to be understood that in the compounds of the present invention when a group is said to be "unsubstituted," or is "substituted" with fewer groups than would fill the valencies of all the atoms in the compound, the remaining valencies on such a group are filled by hydrogen. For example, if a C_6 aryl group, also called "phenyl" herein, is substituted with one additional substituent, one of ordinary skill in the art would understand that such a group has 4 open positions left on carbon atoms of the C_6 aryl ring (6 initial positions, minus one to which the remainder of the compound of the present invention is bonded, minus an additional substituent, to leave 4). In such cases, the remaining 4 carbon atoms are each bound to one hydrogen atom to fill their valencies. Similarly, if a C_6 aryl group in the present compounds is said to be "disubstituted," one of ordinary skill in the art would understand it to mean that the C_6 aryl has 3 carbon atoms remaining that are unsubstituted. Those three unsubstituted carbon atoms are each bound to one hydrogen atom to fill their valencies.

The term "solvate," as used herein, means a pharmaceutically acceptable solvate form of a compound of the present invention that retains the biological effectiveness of such compound. Examples of solvates include, but are not limited to, compounds of the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, dimethylsulfoxide (DMSO), ethyl acetate, acetic acid, ethanolamine, or mixtures thereof. It is specifically contemplated that in the present invention one solvent molecule can be associated with one molecule of the compounds of the present invention, such as a hydrate. Furthermore, it is specifically contemplated that in the present invention, more than one solvent molecule may be associated with one molecule of the compounds of the present invention, such as a dihydrate. Additionally, it is specifically contemplated that in the present invention less than one solvent molecule may be associated with one molecule of the compounds of the present invention, such as a hemihydrate. Furthermore, solvates of the present invention are contemplated as solvates of compounds of the present invention that retain the biological effectiveness of the non-hydrate form of the compounds.

The term "pharmaceutically acceptable salt," as used herein, means a salt of a compound of the present invention that retains the biological effectiveness of the free acids and bases of the specified derivative and that is not biologically or otherwise undesirable.

The terms "cytochrome P450-inhibiting amount" and "cytochrome P450 enzyme activity-inhibiting amount," as used herein, refer to an amount of a compound required to decrease the activity of cytochrome P450 enzymes or a particular cytochrome P450 enzyme isoform in the presence of such compound. Whether a particular compound of decreases cytochrome P450 enzyme activity and the amount of such a compound required to do so, can be determined by methods known to those of ordinary skill in the art and the methods described herein.

The terms "inhibiting" or "inhibition," as used herein, refer to decreasing the activity of a cytochrome P450 enzyme or enzymes using an agent that is capable of decreasing such activity either *in vitro* or *in vivo* after administration to a mammal, such as a human. Such inhibition may take place by the compound binding directly to the cytochrome P450 enzyme or enzymes. In addition, the activity of such cytochrome P450 enzymes may be decreased in the presence of such a compound when such direct binding between the enzyme and the compound does not take place. Furthermore, such inhibition may be competitive, non-competitive, or uncompetitive, as described in T.F. Woolf, Handbook of Drug Metabolism, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Such inhibition may be determined using *in vitro* or *in vivo* systems, or a combination of both, using methods known to those of ordinary skill in the art.

As used herein, the term "bioavailability" refers to the systemic availability of a given amount of a chemical compound administered to a mammal. Bioavailability can be assessed by measuring the area under the curve (AUC) or the maximum serum or plasma concentration (C_{max}) of the unchanged form of a compound following administration of the compound to a mammal. AUC is a determination of the Area Under the Curve plotting the serum or plasma concentration of a compound along the ordinate (Y-axis) against time along the abscissa (X-axis). Generally, the AUC for a particular compound can be calculated using methods known to those of ordinary skill in the art and as described in G.S. Banker, Modern Pharmaceutics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996. The C_{max} value is defined as the maximum concentration of the compound achieved in the serum or plasma of a mammal following administration of the compound to the mammal. The C_{max} value of a particular compound can be measured using methods known to those of ordinary skill in the art. The phrase "increasing bioavailability," as used herein means that the systemic availability of a first compound, measured as AUC or C_{max}, in a mammal is greater when co-administered with a compound of the present invention than when such co-administration does not take place.

The term "improving the pharmacokinetics in a mammal" of a compound, as used herein, means increasing the overall exposure of a mammal to a particular compound. The term "exposure," as used herein, refers to the concentration of a particular compound in the plasma of a mammal as measured over a period of time. An increase of the

exposure of a mammal to a particular compound can be measured by first administering the compound to a mammal in an appropriate form and in the absence of the administration of a compound of the invention, including those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), withdrawing plasma samples at predetermined times, and measuring the amount of the compound in the plasma using an appropriate analytical technique, such as liquid chromatography or liquid chromatography/mass spectroscopy. The same study is then repeated, except that a compound of the present invention, including those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), is co-administered with the particular compound. The amount of the particular compound present in the plasma at a certain time is determined and the concentration and time data from all the samples are plotted to afford a curve. The area under this curve is calculated and affords the exposure of the mammal to the particular compound. The difference in the areas under the curve in the presence and absence of a compound of the present invention, including those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), affords a measure of the increase of the exposure to the particular compound in the plasma of the mammal. The terms "exposure," "area under the curve," and "area under the concentration/time curve" are intended to have the same meaning and may be used interchangeably throughout.

The terms "administration", "administering", "dosage," and "dosing," as used herein refer to the delivery of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, or of a pharmaceutical composition containing the compound, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to a mammal such that the compound is absorbed into the serum or plasma of the mammal.

The terms "co-administration" or "co-administering," as used herein, refer to the administration of a combination of a first compound and a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. Such co-administration can be performed such that the first compound and the compound of the present invention are part of the same composition or part of the same unitary dosage form. Co-administration also includes administering a first compound and a compound of the present invention separately, but as part of the same therapeutic regimen. The two components, if administered separately, need not necessarily be administered at essentially the same time, although they can be if so desired. Thus co-administration includes, for example, administering a first compound and a compound of the present invention as separate dosages or dosage forms, but at the same time. Co-administration also includes separate administration at different times and in any order.

The term "pharmaceutically acceptable formulation," as used herein, means a combination of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a carrier, diluent, and/or excipients that are compatible with a

compound of the present invention, and is not deleterious to the recipient thereof. Pharmaceutical formulations can be prepared by procedures known to those of ordinary skill in the art. For example, the compounds of the present invention can be formulated with common excipients, diluents, or carriers, and formed into tablets, capsules, and the like. Examples of excipients, diluents, and carriers that are suitable for such formulations include the following: fillers and extenders such as starch, sugars, mannitol, and silicic derivatives; binding agents such as carboxymethyl cellulose and other cellulose derivatives, alginates, gelatin, and polyvinyl pyrrolidone; moisturizing agents such as glycerol; disintegrating agents such as povidone, sodium starch glycolate, sodium carboxymethylcellulose, agar agar, calcium carbonate, and sodium bicarbonate; agents for retarding dissolution such as paraffin; resorption accelerators such as quaternary ammonium compounds; surfacelactive agents such as cetyl alcohol, glycerol monostearate; adsorptive carriers such as kaolin and bentonite; and lubricants such as talc, calcium and magnesium stearate and solid polyethylene glycols. Final pharmaceutical forms may be pills, tablets, powders, lozenges, saches, cachets, or sterile packaged powders, and the like, depending on the type of excipient used. Additionally, it is specifically contemplated that pharmaceutically acceptable formulations of the present invention can contain more than one active ingredient. For example, such formulations may contain more than one compound according to the present invention. Alternatively, such formulations may contain one or more compounds of the present invention and one or more additional anti-HIV agents.

The term "inhibiting HIV replication" means inhibiting human immunodeficiency virus (HIV) replication in a cell. Such a cell may be present *in vitro*, or it may be present *in vivo*, such as in a mammal, such as a human. Such inhibition may be accomplished by administering a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, to the cell, such as in a mammal, in an HIV-inhibiting amount. The quantification of inhibition of HIV replication in a cell, such as in a mammal, can be measured using methods known to those of ordinary skill in the art. For example, an amount of a compound of the invention may be administered to a mammal, either alone or as part of a pharmaceutically acceptable formulation. Blood samples may then be withdrawn from the mammal and the amount of HIV virus in the sample may be quantified using methods known to those of ordinary skill in the art. A reduction in the amount of HIV virus in the sample compared to the amount found in the blood before administration of a compound of the invention would represent inhibition of the replication of HIV virus in the mammal. The administration of a compound of the invention to the cell, such as in a mammal, may be in the form of single dose or a series of doses. In the case of more than one dose, the doses may be administered in one day or they may be administered over more than one day.

The terms "anti-HIV compound" and "HIV-inhibiting agent," as used herein, mean a compound or combination of compounds capable of inhibiting the replication of HIV in a cell, such as a cell in a mammal. Such compounds may inhibit the replication of HIV through any mechanism known to those of ordinary skill in the art.

The terms "human immunodeficiency virus-inhibiting amount," "HIV-inhibiting amount," and "HIV replication-inhibiting amount" as used herein, refer to the amount of an anti-HIV compound, or a pharmaceutically acceptable salt of solvate thereof, required to inhibit replication of the human immunodeficiency virus (HIV) *in vivo*, such as in a mammal, or *in vitro*. The amount of such compounds required to cause such inhibition can be determined without undue experimentation using methods described herein and those known to those of ordinary skill in the art.

The terms "therapeutically effective amount" or "effective amount," as used herein, means an amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, that, when administered to a mammal in need of such treatment, is sufficient to effect treatment, as defined herein. Thus, a therapeutically effective amount or effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, is a quantity sufficient to modulate or inhibit the activity of a particular enzyme target or biological process. In particular, the compounds of the present invention, including those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), are intended to modulate or inhibit the activity of a cytochrome P450 enzyme or enzyme, or a particular P450 enzyme isoform, such as the 3A4 isoform, such that the metabolism of an additional compound by such cytochrome P450 enzyme or enzymes is reduced. When the compounds of the present invention, including those of formula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), or (IVb), are administered to a mammal in addition to a second compound that is useful for the treatment of a particular disease, it is contemplated that the compounds of the present invention will reduce the metabolism of the second compound such that the exposure of the mammal to the second compound is increased. Increasing the exposure of the mammal to such second compound results in improved treatment of a particular disease or condition that the second compound is intended to treat.

The terms "treat", "treating", and "treatment" refer to any treatment of any disease or condition in a mammal, particularly a human, and include: (i) preventing the disease or condition from occurring in a subject which may be predisposed to the condition, such that the treatment constitutes prophylactic treatment for the pathologic condition; (ii) modulating or inhibiting the disease or condition, i.e., arresting its development; (iii) relieving the disease or condition, i.e., causing regression of the disease or condition; or (iv) relieving and/or alleviating the disease or condition or the symptoms resulting from the disease or condition, e.g., relieving an inflammatory response without addressing the underlying disease or condition.

The terms "resistant," "resistance," and "resistant HIV," as used herein, refer to HIV virus demonstrating a reduction in sensitivity to a particular drug. A mammal infected with HIV that is resistant to a particular anti-HIV agent or combination of agents usually manifests an increase in HIV viral load despite continued administration of the agent or agents. Resistance may be either genotypic, meaning that a mutation in the HIV genetic make-up has occurred, or phenotypic, meaning that resistance is discovered by successfully growing laboratory cultures of HIV virus in the presence of an anti-HIV agent or a combination of such agents.

The terms "protease inhibitor" and "HIV protease inhibitor," as used herein, refer to compounds or combinations of compounds that interfere with the proper functioning of the HIV protease enzyme that is responsible for cleaving long strands of viral protein into the separate proteins making up the viral core.

The terms "viral load" and "HIV viral load," as used herein, mean the amount of HIV in the circulating blood of a mammal, such as a human. The amount of HIV virus in the blood of mammal can be determined by measuring the quantity of HIV RNA in the blood using methods known to those of ordinary skill in the art.

The term, "compound of the present invention" refers to any of the above-mentioned compounds, as well as those in the Examples that follow, and include those generically described or those described as species. The term also refers to pharmaceutically acceptable salts or solvates of these compounds.

The term "crystalline," as used herein, means a particular solid form of a compound of the invention that exhibits long-range order in three dimensions. Material that is crystalline may be characterized by techniques known in the art such as powder x-ray diffraction (PXRD) crystallography, solid state NMR, or thermal techniques such as differential scanning calorimetry (DSC).

The term "amorphous," as used herein, means a particular solid form of a compound of the invention that has essentially no order in three dimensions. The term "amorphous" is intended to include not only material which has essentially no order, but also material which may have some small degree of order, but the order is in less than three dimensions and/or is only over short distances. Amorphous material may be characterized by techniques known in the art such as powder x-ray diffraction (PXRD) crystallography, solid state NMR, or thermal techniques such as differential scanning calorimetry (DSC).

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide from Example 19.

FIG. 2 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline form of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide from Example 141.

FIG. 3 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline form of a hydrate of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide from Example 142.

FIG. 4 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline form of an anhydrous form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide from Example 143.

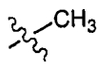
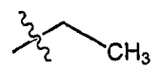
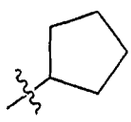
FIG. 5 is an X-ray diffraction pattern of a crystalline form of an anhydrous form of a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide from Example 144.

DETAILED DESCRIPTION

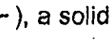
The compounds of the present invention may be administered to a mammal, such as a human, in combination with an additional compound so that there is an increase of the exposure of the mammal to the additional compound. The term "exposure," as used herein, refers to the concentration of an additional or second compound in the plasma of a mammal as measured over a period of time. An increase of the exposure of a mammal to an additional or second compound can be measured by first administering the additional or second compound to a mammal in an appropriate form and in the absence of the administration of a compound of the invention, withdrawing plasma samples at predetermined times, and measuring the amount of the compound in the plasma using an appropriate analytical technique, such as liquid chromatography or liquid chromatography/mass spectroscopy. The same study is then repeated, except that a compound of the present invention is co-administered with the additional or second compound. The amount of the additional or second compound present in the plasma at a certain time is determined and the concentration and time data from all the samples are plotted to afford a curve. The area under this curve is calculated and affords the exposure of the mammal to the compound. The difference in the areas under the curve in the presence and absence of a compound of the present invention affords a measure of the increase of the exposure to the additional or second compound in the plasma of the mammal. The terms "exposure," "area under the curve," and "area under the concentration/time curve" are intended to have the same meaning and may be used interchangeably throughout.

Such co-administration to a mammal of a compound of the present invention and a second or additional compound, as described above, may occur such that a compound or compounds of the present invention are present in the same formulation as the additional agents described above. Alternatively, such a combination may be administered such that the compound or compounds of the present invention are present

in a formulation that is separate from the formulation in which the additional agent is found. If the compound or compounds of the present invention are administered separately from the additional agent, such administration may take place at the same or sequentially with an appropriate period of time in between. The choice of whether to include the compound or compounds of the present invention in the same formulation as the additional agent or agents is within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

In accordance with a convention used in the art, the symbol  is used in structural formulas herein to depict the bond that is the point of attachment of the moiety or substituent to the core or backbone structure. In accordance with another convention, in some structural formulae herein the carbon atoms and their bound hydrogen atoms are not explicitly depicted, e.g.,  represents a methyl group,  represents an ethyl group,  represents a cyclopentyl group, etc.

The term "stereoisomers" refers to compounds that have identical chemical constitution, but differ with regard to the arrangement of their atoms or groups in space. In particular, the term "enantiomers" refers to two stereoisomers of a compound that are non-superimposable mirror images of one another. The terms "racemic" or "racemic mixture," as used herein, refer to a 1:1 mixture of enantiomers of a particular compound. The term "diastereomers", on the other hand, refers to the relationship between a pair of stereoisomers that comprise two or more asymmetric centers and are not mirror images of one another.

The compounds of the present invention may have asymmetric carbon atoms. The bonds between atoms in the compounds of the present invention may be depicted herein using a solid line (———), a solid wedge (), or a dotted wedge (). The use of a solid line to depict bonds from asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers at that carbon atom are included. The use of either a solid or dotted wedge to depict bonds from asymmetric carbon atoms is meant to indicate that only the stereoisomer shown is meant to be included. It is possible that compounds of the invention may contain more than one asymmetric carbon atom. In those compounds, the use of a solid line to depict bonds from asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers are meant to be included. The use of a solid line to depict bonds from one or more asymmetric carbon atoms in a compound of the invention and the use of a solid or dotted wedge to depict bonds from other asymmetric carbon atoms in the same compound is meant to indicate that a mixture of diastereomers is present.

If a derivative used in the method of the invention is a base, a desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free base

with an inorganic acid, such as hydrochloric acid; hydrobromic acid; sulfuric acid; nitric acid; phosphoric acid; and the like, or with an organic acid, such as acetic acid; maleic acid; succinic acid; mandelic acid; fumaric acid; malonic acid; pyruvic acid; oxalic acid; glycolic acid; salicylic acid; pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid; alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid; amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid; aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid; sulfonic acid, such as p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid; and the like.

If a derivative used in the method of the invention is an acid, a desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary, or tertiary); an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide; or the like. Examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids such as glycine and arginine; ammonia; primary, secondary, and tertiary amines; and cyclic amines, such as piperidine, morpholine, and piperazine; as well as inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum, and lithium.

A "solvate" is intended to mean a pharmaceutically acceptable solvate form of a specified compound that retains the biological effectiveness of such compound. Examples of solvates include, but are not limited to, compounds of the invention in combination with water, isopropanol, ethanol, methanol, dimethylsulfoxide (DMSO), ethyl acetate, acetic acid, ethanolamine, or mixtures thereof.

A "pharmaceutically acceptable salt" is intended to mean a salt that retains the biological effectiveness of the free acids and bases of the specified derivative, containing pharmacologically acceptable anions, and is not biologically or otherwise undesirable. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, acetate, acrylate, benzenesulfonate, benzoate (such as chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, and methoxybenzoate), bicarbonate, bisulfate, bisulfite, bitartrate, borate, bromide, butyne-1,4-dioate, calcium edetate, camsylate, carbonate, chloride, caproate, caprylate, clavulanate, citrate, decanoate, dihydrochloride, dihydrogenphosphate, edetate, edislyate, estolate, esylate, ethylsuccinate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycollate, glycollylarsanilate, heptanoate, hexyne-1,6-dioate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, γ-hydroxybutyrate, iodide, isobutyrate, isothionate, lactate, lactobionate, laurate, malate, maleate, malonate, mandelate, mesylate, metaphosphate, methane-sulfonate, methylsulfate, monohydrogenphosphate, mucate, napsylate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, nitrate, oleate, oxalate, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phenylacetates, phenylbutyrate, phenylpropionate, phthalate, phospate/diphosphate, polygalacturonate, propanesulfonate, propionate, propiolate, pyrophosphate, pyrosulfate, salicylate, stearate, subacetate, suberate, succinate, sulfate, sulfonate, sulfite, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodode, and valerate salts.

The compounds of the present invention that are basic in nature are capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the compound of the present invention from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert the latter back to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and subsequently convert the latter free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention can be prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the selected mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent, such as methanol or ethanol. Upon evaporation of the solvent, the desired solid salt is obtained. The desired acid salt can also be precipitated from a solution of the free base in an organic solvent by adding an appropriate mineral or organic acid to the solution.

Those compounds of the present invention that are acidic in nature are capable of forming base salts with various pharmacologically acceptable cations. Examples of such salts include the alkali metal or alkaline-earth metal salts and particularly, the sodium and potassium salts. These salts are all prepared by conventional techniques. The chemical bases which are used as reagents to prepare the pharmaceutically acceptable base salts of this invention are those which form non-toxic base salts with the acidic compounds of the present invention. Such non-toxic base salts include those derived from such pharmacologically acceptable cations as sodium, potassium calcium and magnesium, etc. These salts can be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmacologically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of reaction and maximum yields of the desired final product.

In the case of agents that are solids, it is understood by those skilled in the art that the inventive compounds, agents and salts may exist in different crystal or polymorphic forms, all of which are intended to be within the scope of the present invention and specified formulas.

The compounds of the present invention may be formulated into pharmaceutical compositions as described below in any pharmaceutical form recognizable to the skilled artisan as being suitable. Pharmaceutical compositions of the invention comprise a therapeutically effective amount of at least one compound of the present invention and an inert, pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The pharmaceutical carriers employed may be either solid or liquid. Exemplary solid carriers are lactose, sucrose, talc, gelatin, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and the like. Exemplary liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, water and the like. Similarly, the inventive compositions may include time-delay or time-release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate alone or with a wax, ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, methylmethacrylate or the like. Further additives or excipients may be added to achieve the desired formulation properties. For example, a bioavailability enhancer, such as Labrasol®, Gelucire® or the like, or formulator, such as CMC (carboxy-methylcellulose), PG (propyleneglycol), or PEG (polyethyleneglycol), may be added. Gelucire®, a semi-solid vehicle that protects active ingredients from light, moisture and oxidation, may be added, e.g., when preparing a capsule formulation.

If a solid carrier is used, the preparation can be tableted, placed in a hard gelatin capsule in powder or pellet form, or formed into a troche or lozenge. The amount of solid carrier may vary, but generally will be from about 25 mg to about 1 g. If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of syrup, emulsion, soft gelatin capsule, sterile injectable solution or suspension in an ampoule or vial or non-aqueous liquid suspension. If a semi-solid carrier is used, the preparation may be in the form of hard and soft gelatin capsule formulations. The inventive compositions are prepared in unit-dosage form appropriate for the mode of administration, e.g., parenteral or oral administration.

To obtain a stable water-soluble dose form, a pharmaceutically acceptable salt of a compound of the present invention may be dissolved in an aqueous solution of an organic or inorganic acid, such as 0.3 M solution of succinic acid or citric acid. If a soluble salt form is not available, the agent may be dissolved in a suitable cosolvent or combinations of cosolvents. Examples of suitable cosolvents include alcohol, propylene glycol, polyethylene glycol 300, polysorbate 80, glycerin and the like in concentrations ranging from 0-60% of the total volume. In an exemplary embodiment, a compound of Formula I is dissolved in DMSO and diluted with water. The composition may also be in the form of a solution of a salt form of the active ingredient in an appropriate aqueous vehicle such as water or isotonic saline or dextrose solution.

Proper formulation is dependent upon the route of administration selected. For injection, the agents of the compounds of the present invention may be formulated into aqueous solutions, preferably in physiologically compatible buffers such as Hanks solution, Ringer's solution, or physiological saline buffer. For transmucosal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art.

For oral administration, the compounds can be formulated by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers known in the art. Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, dragees,

capsules, liquids, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a subject to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained using a solid excipient in admixture with the active ingredient (agent), optionally grinding the resulting mixture, and processing the mixture of granules after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores. Suitable excipients include: fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol; and cellulose preparations, for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, gum, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium carboxymethylcellulose, or polyvinylpyrrolidone (PVP). If desired, disintegrating agents may be added, such as crosslinked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, polyvinyl pyrrolidone, Carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures. Dyestuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active agents.

Pharmaceutical preparations that can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer, such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate, and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active agents may be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers may be added. All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration. For buccal administration, the compositions may take the form of tablets or lozenges formulated in conventional manner.

For administration intranasally or by inhalation, the compounds for use according to the present invention may be conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurized packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of gelatin for use in an inhaler or insufflator and the like may be formulated containing a powder mix of the compound and a suitable powder base such as lactose or starch.

The compounds may be formulated for parenteral administration by injection, e.g., by bolus injection or continuous infusion. Formulations for injection may be presented in unit-dosage form, e.g., in ampoules or in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms as suspensions, solutions or

emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain formulatory agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

Pharmaceutical formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form. Additionally, suspensions of the active agents may be prepared as appropriate oily injection suspensions. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils such as sesame oil, or synthetic fatty acid esters, such as ethyl oleate or triglycerides, or liposomes. Aqueous injection suspensions may contain substances that increase the viscosity of the suspension, such as sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, or dextran. Optionally, the suspension may also contain suitable stabilizers or agents that increase the solubility of the compounds to allow for the preparation of highly concentrated solutions.

Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle, e.g., sterile pyrogen-free water, before use.

In addition to the formulations described above, the compounds of the present invention may also be formulated as a depot preparation. Such long-acting formulations may be administered by implantation (for example, subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example, as an emulsion in an acceptable oil) or ion-exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt. A pharmaceutical carrier for hydrophobic compounds is a cosolvent system comprising benzyl alcohol, a nonpolar surfactant, a water-miscible organic polymer, and an aqueous phase. The cosolvent system may be a VPD co-solvent system. VPD is a solution of 3% w/v benzyl alcohol, 8% w/v of the nonpolar surfactant polysorbate 80, and 65% w/v polyethylene glycol 300, made up to volume in absolute ethanol. The VPD co-solvent system (VPD: 5W) contains VPD diluted 1:1 with a 5% dextrose in water solution. This co-solvent system dissolves hydrophobic compounds well, and itself produces low toxicity upon systemic administration. The proportions of a co-solvent system may be suitably varied without destroying its solubility and toxicity characteristics. Furthermore, the identity of the co-solvent components may be varied: for example, other low-toxicity nonpolar surfactants may be used instead of polysorbate 80; the fraction size of polyethylene glycol may be varied; other biocompatible polymers may replace polyethylene glycol, e.g. polyvinyl pyrrolidone; and other sugars or polysaccharides may be substituted for dextrose.

Alternatively, other delivery systems for hydrophobic pharmaceutical compounds may be employed. Liposomes and emulsions are known examples of delivery vehicles or carriers for hydrophobic drugs. Certain organic solvents such as dimethylsulfoxide also may be employed, although usually at the cost of greater toxicity due to the toxic nature of DMSO. Additionally, the compounds may be delivered using a sustained-release system, such as semipermeable matrices of solid hydrophobic polymers containing the therapeutic

agent. Various sustained-release materials have been established and are known by those skilled in the art. Sustained-release capsules may, depending on their chemical nature, release the compounds for a few weeks up to over 100 days. Depending on the chemical nature and the biological stability of the therapeutic reagent, additional strategies for protein stabilization may be employed.

The pharmaceutical compositions also may comprise suitable solid- or gel-phase carriers or excipients. These carriers and excipients may provide marked improvement in the bioavailability of poorly soluble drugs. Examples of such carriers or excipients include calcium carbonate, calcium phosphate, sugars, starches, cellulose derivatives, gelatin, and polymers such as polyethylene glycols. Furthermore, additives or excipients such as Gelucire®, Capryol®, Labrafil®, Labrasol®, Lauroglycol®, Plurol®, Peceol® Transcutol® and the like may be used. Further, the pharmaceutical composition may be incorporated into a skin patch for delivery of the drug directly onto the skin.

It will be appreciated that the actual dosages of the agents of this invention will vary according to the particular agent being used, the particular composition formulated, the mode of administration, and the particular site, host, and disease being treated. Those skilled in the art using conventional dosage-determination tests in view of the experimental data for a given compound may ascertain optimal dosages for a given set of conditions. For oral administration, an exemplary daily dose generally employed will be from about 0.001 to about 1000 mg/kg of body weight, with courses of treatment repeated at appropriate intervals.

Furthermore, the pharmaceutically acceptable formulations of the present invention may contain a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvae thereof, in an amount of about 10 mg to about 2000 mg, or from about 10 mg to about 1500 mg, or from about 10 mg to about 1000 mg, or from about 10 mg to about 750 mg, or from about 10 mg to about 500 mg, or from about 25 mg to about 500 mg, or from about 50 to about 500 mg, or from about 100 mg to about 500mg.

Additionally, the pharmaceutically acceptable formulations of the present invention may contain a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in an amount from about 0.5 w/w% to about 95 w/w%, or from about 1 w/w% to about 95 w/w%, or from about 1 w/w% to about 75 w/w%, or from about 5 w/w% to about 75 w/w%, or from about 10 w/w% to about 75 w/w%, or from about 10 w/w% to about 50 w/w%.

To treat or prevent diseases or conditions mediated by HIV, a pharmaceutical composition of the invention in a suitable formulation is administered in combination with at least one anti-HIV agent. A combined formulation of a compound of the present invention and an at least anti-HIV agent may be prepared by combining a therapeutically effective amount (i.e., an HIV replication-inhibiting amount effective to achieve therapeutic efficacy) of at least one compound of the present invention (as an active ingredient) with

one or more anti-HIV agents and at least one pharmaceutically suitable carrier, which may be selected, for example, from diluents, excipients and auxiliaries that facilitate processing of the active compounds into the final pharmaceutical preparations.

Alternatively, to treat or prevent diseases or conditions mediated by HIV, a pharmaceutical composition of the invention in a suitable formulation is administered at the same time as at least one anti-HIV agent that is in a separate, pharmaceutically acceptable formulation. Such a dosing regimen may be designed such that a compound of the present invention is administered to an HIV-infected mammal prior to, at the same time as, or after the administration of the pharmaceutical formulation containing at least one anti-HIV agent. The pharmaceutically acceptable formulation of the compound of the present invention may be prepared by combining the compound and at least one pharmaceutically suitable carrier, which may be selected, for example, from diluents, excipients and auxiliaries that facilitate processing of the active compounds into the final pharmaceutical preparations.

The compounds of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, may be administered to a mammal suffering from infection with HIV, such as a human, either alone or as part of a pharmaceutically acceptable formulation, once a day, twice a day, or three times a day in combination with an anti-HIV agent.

Those of ordinary skill in the art will understand that with respect to the compounds of the present invention, the particular pharmaceutical formulation, the dosage, and the number of doses given per day to a mammal requiring such treatment, and the choice of a particular anti-HIV agent or agents are all choices within the knowledge of one of ordinary skill in the art and can be determined without undue experimentation. For example, see "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents," United States Department of Health and Human Services, available at http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/ as of May 31, 2006.

The compounds of the present invention may be administered in combination with an additional agent or agents for the treatment of a mammal, such as a human, that is suffering from an infection with the HIV virus, AIDS, AIDS-related complex (ARC), or any other disease or condition which is related to infection with the HIV virus. The agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, those useful as HIV protease inhibitors, HIV reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside HIV reverse transcriptase inhibitors, inhibitors of HIV integrase, CCR5 inhibitors, HIV fusion inhibitors, compounds useful as immunomodulators, compounds that inhibit the HIV virus by an unknown mechanism, compounds useful for the treatment of herpes viruses, compounds useful as anti-infectives, and others as described below.

Compounds useful as HIV protease inhibitors that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, 141 W94 (amprenavir), CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir

(invirase), lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, TMC-114, DPC-681, DPC-684, fosamprenavir calcium (Lexiva), benzenesulfonamide derivatives disclosed in WO 03053435, R-944, Ro-03-34649, VX-385, GS-224338, OPT-TL3, PL-100, SM-309515, AG-148, DG-35-VIII, DMP-850, GW-5950X, KNI-1039, L-756423, LB-71262, LP-130, RS-344, SE-063, UIC-94-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182193, BMS-186318, SM-309515, JE-2147, GS-9005, and (4*R*)-*N*-allyl-3-{(2*S*,3*S*)-2-hydroxy-3-[(3-hydroxy-2-methylbenzoyl)amino]-4-phenylbutanoyl}-5,5-dimethyl-1,3-thiazolidine-4-carboxamide.

Compounds useful as inhibitors of the HIV reverse transcriptase enzyme that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, abacavir, FTC, GS-840, lamivudine, adefovir dipivoxil, beta-fluoro-ddA, zalcitabine, didanosine, stavudine, zidovudine, tenofovir, amdoxovir, SPD-754, SPD-756, racivir, reverset (DPC-817), MIV-210 (FLG), beta-L-Fd4C (ACH-126443), MIV-310 (alovudine, FLT), dOTC, DAPD, entecavir, GS-7340, emtricitabine, and alovudine.

Compounds useful as non-nucleoside inhibitors of the HIV reverse transcriptase enzyme that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, efavirenz, HBY-097, nevirapine, TMC-120 (dapivirine), TMC-125, etravirine, delavirdine, DPC-083, DPC-961, TMC-120, capravirine, GW-678248, GW-695634, calanolide, and tricyclic pyrimidinone derivatives as disclosed in WO 03062238.

Compounds useful as CCR5 inhibitors that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, TAK-779, SC-351125, SCH-D, (N-{(1S)-3-[3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl]-exo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl}-1-phenylpropyl)-4,4-difluorocyclohexanecarboxamide), ethyl 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetylamino)-3-(3-fluorophenyl)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl}-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridine-5-carboxylate, or *N*-{(1*S*)-3-[3-*endo*-(5-Isobutyryl-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-(3-fluorophenyl)propyl}acetamide)7, PRO-140, and GW-873140 (Ono-4128, AK-602).

Compounds useful as inhibitors of HIV integrase enzyme that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, GW-810781, 1,5-naphthyridine-3-carboxamide derivatives disclosed in WO 03062204, compounds disclosed in WO 03047564, compounds disclosed in WO 03049690, and 5-hydroxypyrimidine-4-carboxamide derivatives disclosed in WO 03035076.

Fusion inhibitors for the treatment of HIV that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to enfuvirtide (T-20), T-1249, AMD-3100, and fused tricyclic compounds disclosed in JP 2003171381.

Other compounds that are useful inhibitors of HIV that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, Soluble CD4, TNX-355, PRO-542, BMS-806, tenofovir disoproxil fumarate, and compounds disclosed in JP 2003119137.

Compounds useful in the treatment or management of infection from viruses other than HIV that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, acyclovir, fomivirsen, penciclovir, HPMPC, oxetanocin G, AL-721, cidofovir, cytomegalovirus immune globin, cytovene, fomivganciclovir, famciclovir, foscarnet sodium, Isis 2922, KNI-272, valacyclovir, virazole ribavirin, valganciclovir, ME-609, PCL-016

Compounds that act as immunomodulators and may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, AD-439, AD-519, Alpha Interferon, AS-101, bropirimine, acemannan, CL246,738, EL10, FP-21399, gamma interferon, granulocyte macrophage colony stimulating factor, IL-2, immune globulin intravenous, IMREG-1, IMREG-2, imuthiol diethyl dithio carbamate, alpha-2 interferon, methionine-enkephalin, MTP-PE, granulocyte colony stimulating sactor, remune, rCD4, recombinant soluble human CD4, interferon alfa-2, SK&F106528, soluble T4 yhymopentin, tumor necrosis factor (TNF), tucaresol, recombinant human interferon beta, and interferon alfa n-3.

Anti-infectives that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, atovaquone, azithromycin, clarithromycin, trimethoprim, trovafloxacin, pyrimethamine, daunorubicin, clindamycin with primaquine, fluconazole, pastill, ornidyl, eflornithine pentamidine, rifabutin, spiramycin, intraconazole-R51211, trimetrexate, daunorubicin, recombinant human erythropoietin, recombinant human growth hormone, megestrol acetate, testerone, and total enteral nutrition.

Antifungals that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, anidulafungin, C31G, caspofungin, DB-289, fluconzaole, itraconazole, ketoconazole, micafungin, posaconazole, and voriconazole.

Other compounds that may be used in combination with the compounds of the present invention include, but are not limited to, acmannan, ansamycin, LM 427, AR177, BMS-232623, BMS-234475, CI-1012, curdlan sulfate, dextran sulfate, STOCRINE EL10, hypericin, lobucavir, novapren, peptide T octabpeptide sequence, trisodium phosphonoformate, probucol, and RBC-CD4.

In addition, the compounds of the present invention may be used in combination with anti-proliferative agents for the treatment of conditions such as Kaposi's sarcoma. Such agents include, but are not limited to, inhibitors of metallo-matrix proteases, A-007, bevacizumab, BMS-275291, halofuginone, interleukin-12, rituximab, paclitaxel, porfimer sodium, rebimastat, and COL-3.

The particular choice of an additional agent or agents will depend on a number of factors that include, but are not limited to, the condition of the mammal being treated, the particular condition or conditions being treated, the identity of the compound or compounds of the present invention and the additional agent or agents, and the identity of any additional compounds that are being used to treat the mammal. The particular choice of the compound or compounds of the invention and the additional agent or agents is within the knowledge of one of ordinary skill in the art and can be made without undue experimentation.

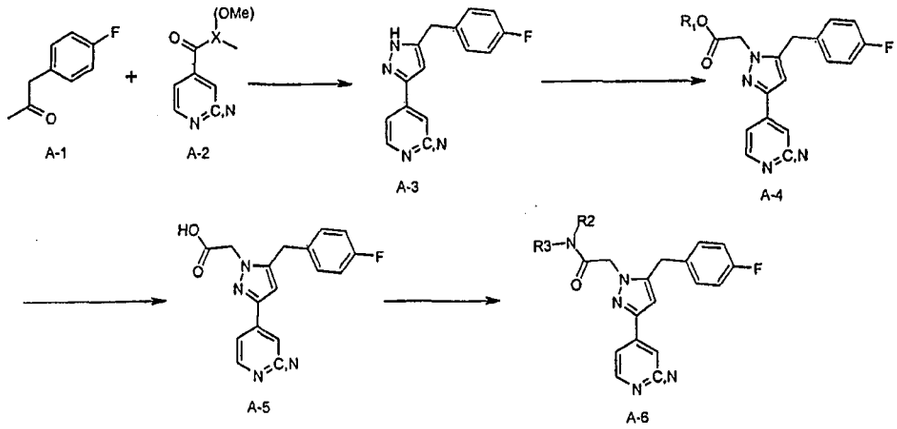
The compounds of the present invention may be administered in combination with any of the above additional agents for the treatment of a mammal, such as a human, that is suffering from an infection with the HIV virus, AIDS, AIDS-related complex (ARC), or any other disease or condition which is related to infection with the HIV virus. Such a combination may be administered to a mammal such that a compound or compounds of the present invention are present in the same formulation as the additional agents described above. Alternatively, such a combination may be administered to a mammal suffering from infection with the HIV virus such that the compound or compounds of the present invention are present in a formulation that is separate from the formulation in which the additional agent is found. If the compound or compounds of the present invention are administered separately from the additional agent, such administration may take place concomitantly or sequentially with an appropriate period of time in between. The choice of whether to include the compound or compounds of the present invention in the same formulation as the additional agent or agents is within the knowledge of one of ordinary skill in the art.

The inventive agents may be prepared using the reaction routes and synthesis schemes as described below, employing the techniques available in the art using starting materials that are readily available. The preparation of certain embodiments of the present invention are described in detail in the following examples, but those of ordinary skill in the art will recognize that the preparations described may be readily adapted to prepare other embodiments of the present invention. For example, the synthesis of non-exemplified compounds according to the invention may be performed by modifications apparent to those skilled in the art, e.g., by appropriately protecting interfering groups, by changing to other suitable reagents known in the art, or by making routine modifications of reaction conditions. Alternatively, other reactions disclosed herein or known in the art will be recognized as having adaptability for preparing other compounds of the invention.

As depicted in Scheme A, a substituted phenyl acetone (such as 4-fluorophenylacetone, A-1) can be treated with a suitable base (such as sodium methoxide) and a heterocyclic alkyl carboxylate, A-2 (such as pyridine-4-methyl ester) or alternatively a heterocyclic Weinreb amide derivative A-2 (such as pyridazine-4-weinreb amide), in a suitable solvent (such as THF) to provide the corresponding beta-di-carbonyl compound.

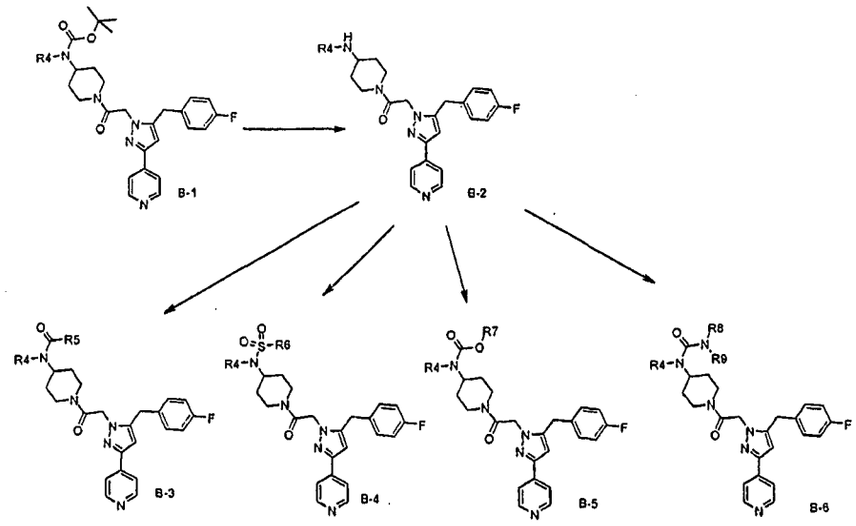
The beta-di-carbonyl compound can then be allowed to react with hydrazine to afford the pyrazole, A-3. The pyrazole can allowed to react with a suitable electrophile (such as methyl bromo acetate) in the presence of a suitable base (such as sodium hydride) to provide a *N*-substituted pyrazole A-4. In the case where the *N*-substituted pyrazole A-4 compounds are obtained as a mix of regioisomers, such regioisomers can be separated using methods known to those of skill in the art, such as super-critical fluid chromatography (SFC) using commercially available columns, without undue experimentation. Compounds A-4 can be converted to the corresponding acid A-5 using conditions known to those of ordinary skill in the art (such as aqueous NaOH in methanol at ambient temperature). The corresponding acid can then be allowed to react with a primary or secondary amine, under conditions known to those of ordinary skill in the art (for example EDCI and HOBt in the presence of a suitable base such as N-methylmorpholine or triethylamine) to provide the corresponding the amide compounds, A-6.

Scheme A:



As shown in Scheme B, a protected amine B-1, prepared according to the methods outlined in Scheme A, can be allowed to react with a reagent or combination of reagents known to those of ordinary skill in the art to effect cleavage of the *N*-BOC protecting group, such as TFA in a solvent such as dichloromethane for example, to afford deprotected amines B-2. Suitable conditons to effect the cleavage of the protecting group are described in *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3rd edition, 1999. Compound B-2 can then be allowed to react with a suitable electrophilic agent, such as an acyl chloride, sulphonyl chloride, chloroformate or isocyanate, in the presence of a suitable base, such as triethylamine, to afford compounds B-3 to B-6, respectively.

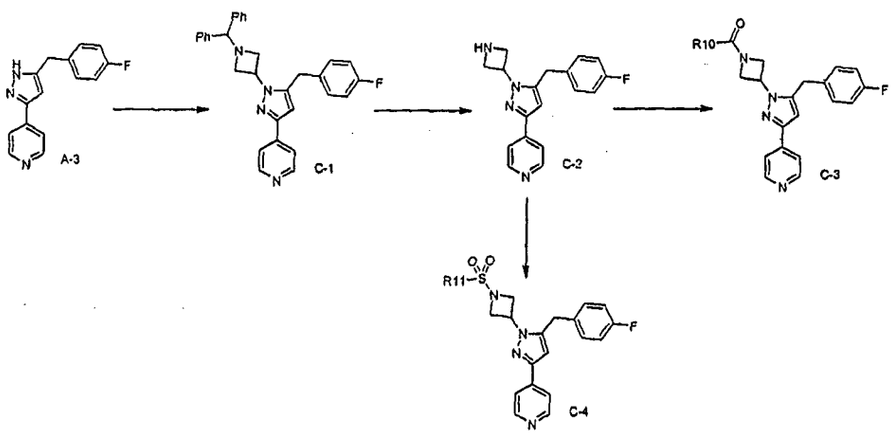
Scheme B:



As depicted in Scheme C, a pyrazole compound, such as compound A-3, can be allowed to react with a reagent or combination of reagents that can function as an alkyl

electrophile. For example, compound A-3 can be allowed to react with a suitable with a suitable benzhydryl-protected azetadine derivative in the presence of a suitable base, such as such as sodium hydride, to afford compound C-1. Compound C-1 can then be allowed to react with a reagent or combination of reagents to effect cleavage of the protecting group. For example, a benzhydryl group on a compound of formula C-1 can be removed using conditions known to those of ordinary skill in the art, such as the use of ammonium formate in the presence of palladium on charcoal (5 or 10% w/w) in a suitable solvent, such as methanol, and at room temperature to yield the deprotected product, C-2. Suitable conditons to affect the cleavage of the protecting group are described in *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3rd edition, 1999. Compound C-2 can then be allowed to react with a carboxylic acid and a reagent or combination of reagents known to those of ordinary skill in the art to provide amide compound C-3. For example, compound C-2 can be allowed to react with an acid EDCI and HOBt in the presence of a suitable base, such as N-methylmorpholine or triethylamine, to afford C-3. Alternatively compounds of type C-3 can be prepared by treatment of C-2 with a suitable acyl halide, such as acetyl chloride, in the presence of a suitable base, such as triethylamine, and in an aprotic solvent, such as acetonitrile or chloroform, for example. Further, compound C-2 can be allowed to react with sulphonyl chlorides, which are either commercially available or can be prepared by methods known to those of ordinary skill in the art, to yield sulphonamide compounds C-4.

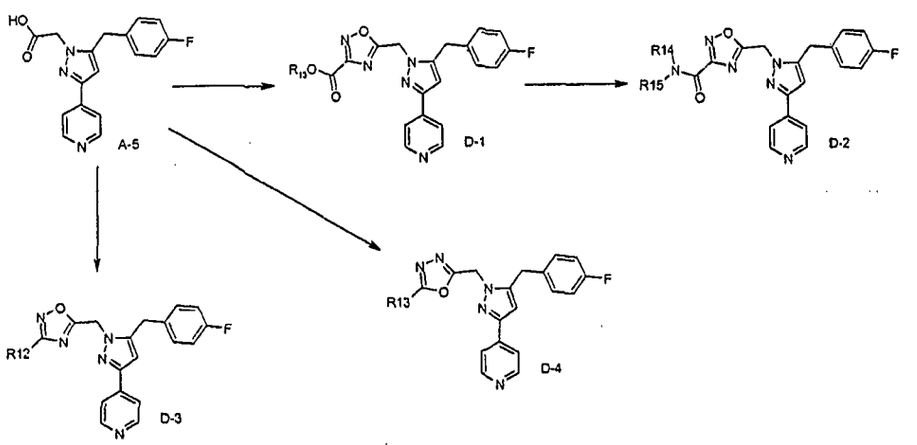
Scheme C:



As shown in Scheme D, carboxylic acid compounds like A-5 can be allowed to react with a reagent or combination of reagents to afford oxadiazole compounds, such as compounds D-1 and D-3. For example, carboxylic acid compound A-5 can be allowed to react with CDI or EDCI and HOBt, followed by treatment with an amidoxime to yield an ester intermediate that can be cyclised to the corresponding oxadiazoles by treatment with tetrabutylammonium fluoride (see, for example, *Tetrahedron Letters*, 2001, *42*, 1441). Amide oxadiazole compounds, such as D-2, can be prepared by treating the ester

compounds such as D-1 with a suitable primary or secondary amine in a suitable solvent, such as methanol. Regioisomeric 1,3,4-oxadizlole compounds, such as D-4, can be prepared by treating carboxylic acid compounds, such as A-5, with a suitable activating agent, such as CDI, followed by coupling with an acetic hydrazide, to form a di-hydrazide intermediate that can be subsequently dehydrated with a reagent or combination of reagents, such as Burgess reagent (see *Tett. Lett.* 1999, *40* (16), 3275), to provide the oxadiazole compounds D-4.

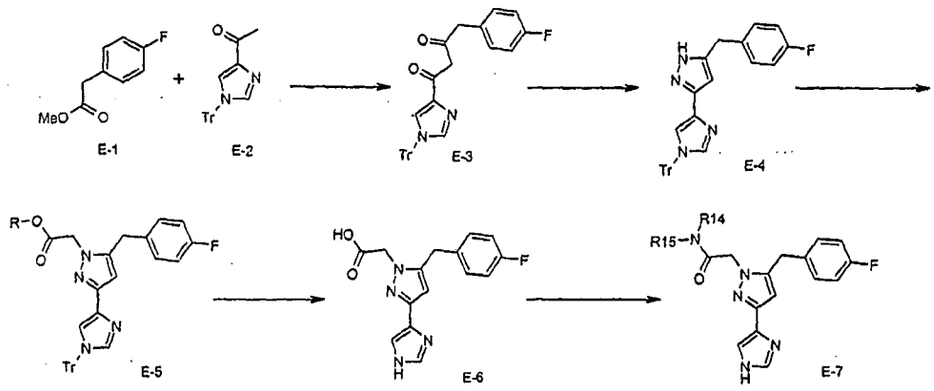
Scheme D:



As depicted in Scheme E, a heterocyclic acetate compound E-2, such as 1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanone) for example, can be allowed to react with a suitable base, such as sodium methoxide, and a phenyl acetate compound E-1, such as methyl (4-fluorophenyl)acetate for example, in a in a suitable solvent, such as THF, to provide the *beta-di-carbonyl compound* E-3. A beta-di-carbonyl compound such as E-3 can be allowed to react with hydrazine to afford a pyrazole compound E-4. A pyrazole compound E-4 can the be allowed to react with a suitable electrophilic agent, such as *tert*-butyl bromo acetate for example, and a suitable base, such as sodium hydride for example, to provide a *N*-substituted pyrazole compound E-5. Compound E-5 may be obtained in predominantly one regioisomeric form or as a mix of regioisomers, which regioisomers may be separated using methods known to those of ordinary skill in the art, such as super-critical fluid chromatography (SFC) using commercially available columns, without undue experimentation. Compound E-5 may then be converted to the corresponding carboxylic acid compound under conditions known to those of ordinary skill in the art that will affect deprotection of the imidazole nitrogen atom and convert the ester to a carboxylic acid, such as the use of trifluoroacetic acid, in a solvent such as acetonitrile, to afford compound E-6. Suitable conditons to effect the cleavage of the protecting groups are described in *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3rd edition, 1999. Compound E-6 can then be allowed to react with a primary or secondary amine in the presence of a reagent or combination of reagents known to those of skill in

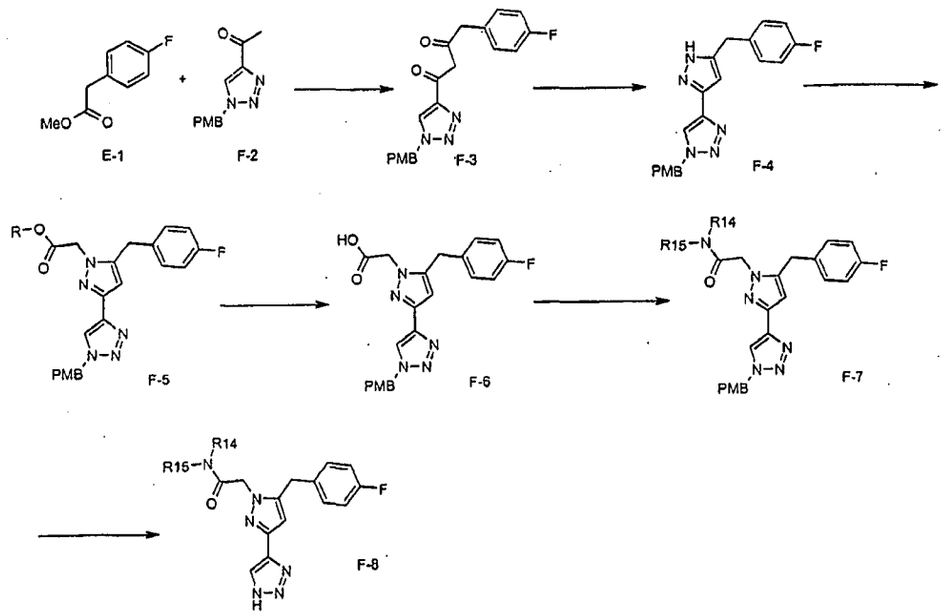
the art, for example EDCI and HOBt in the presence of a suitable base such as N-methylmorpholine and triethylamine, to provide amide compound E-7.

Scheme E:



As depicted in Scheme F, a heterocyclic acetate compound F-2, such as 1-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethanone for example, can be allowed to react with a suitable base, such as sodium methoxide for example, and a substituted phenyl acetate compound, such as methyl (4-fluorophenyl)acetate E-1 for example, in a in a suitable solvent, such as THF, to afford a beta-di-carbonyl compound compound F-3. Compound F-3 can then be allowed to react hydrazine to afford a pyrazole compound F-4. Pyrazole compound F-4 can then be allowed to react with a suitable electrophilic agent, such as *tert*-butyl bromo acetate for example, and a base, such as sodium hydride for example, to yield a *N*-substituted pyrazole compound F-5. Compound F-5 may be obtained in predominantly one regioisomeric form or as a mix of regioisomers, which regioisomers may be separated using methods known to those of ordinary skill in the art, such as super-critical fluid chromatography (SFC) using commercially available columns, without undue experimentation. Compound F-5 may then be allowed to react with a reagent or combination of reagents, for example aqueous sodium hydroxide in a miscible organic solvent, that will effect conversion to the corresponding carboxylic acid compound F-6. Compound F-6 can then be allowed to react with a primary or secondary amine in the presence of a reagent or combination of reagents known to those of skill in the art, for example EDCI and HOBt in the presence of a suitable base such as N-methylmorpholine and triethylamine, to provide amide compound F-7. The protecting group in compound F-7 may then be cleaved using a reagent or combination or reagents known to those of ordinary skill in the art, such as treatment with trifluoroacetic acid when the protecting group is para-methoxybenzyl, to afford compound F-8. Suitable conditons to effect the cleavage of the protecting groups are described in *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3rd edition, 1999.

Scheme F:



The inhibition of the cytochrome P450 enzyme system by a compound of the present invention can be determined according to methods known to those of skill in the art. For example, see Morrison, J.F., *Biochim Biophys Acta.*, 1969,185: 269-86; and Szedlascek, S.E., Ostafe, V., Serban, M., and Vlad, M.O., *Biochem. J.,* 1988, 254:311-312.

EXAMPLES

The examples below are intended only to illustrate particular embodiments of the present invention and are not meant to limit the scope of the invention in any manner.

In the examples described below, unless otherwise indicated, all temperatures in the following description are in degrees Celsius (°C) and all parts and percentages are by weight, unless indicated otherwise.

Various starting materials and other reagents were purchased from commercial suppliers, such as Aldrich Chemical Company or Lancaster Synthesis Ltd., and used without further purification, unless otherwise indicated.

The reactions set forth below were performed under a positive pressure of nitrogen, argon or with a drying tube, at ambient temperature (unless otherwise stated), in anhydrous solvents. Analytical thin-layer chromatography was performed on glass-backed silica gel 60°F 254 plates (Analtech (0.25 mm)) and eluted with the appropriate solvent ratios (v/v). The reactions were assayed by high-pressure liquid chromotagraphy (HPLC) or thin-layer chromatography (TLC) and terminated as judged by the consumption of starting material. The TLC plates were visualized by UV, phosphomolybdic acid stain, or iodine stain.

Unless otherwise indicated, ^{1}H-NMR spectra were recorded on a Bruker instrument operating at 300 MHz and ^{13}C-NMR spectra were recorded at 75 MHz. NMR spectra were obtained as DMSO-d6 or $CDCl_3$ solutions (reported in ppm), using chloroform as the reference standard (7.25 ppm and 77.00 ppm) or DMSO-d6 ((2.50 ppm and 39.52 ppm)). Other NMR solvents were used as needed. When peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, br = broadened, dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets. Coupling constants, when given, are reported in Hertz.

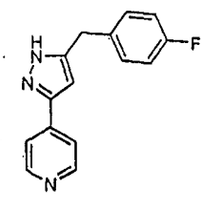
Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer as neat oils, as KBr pellets, or as $CDCl_3$ solutions, and when reported are in wave numbers (cm^{-1}). The mass spectra were obtained using LC/MS or APCI. All melting points are uncorrected.

All final products had greater than 95% purity (by HPLC at wavelengths of 220nm and 254nm).

All elemental analyses for compounds herein, unless otherwise specified, provided values for C, H, and N analysis that were within 0.4% of the theoretical value, and are reported as "C, H, N."

In the following examples and preparations, "LDA" means lithium diisopropyl amide, "Et" means ethyl, "Ac" means acetyl, "Me" means methyl, "Ph" means phenyl, $(PhO)_2POCl$ means chlorodiphenylphosphate, "HCl" means hydrochloric acid, "EtOAc" means ethyl acetate, "Na_2CO_3" means sodium carbonate, "NaOH" means sodium hydroxide, "NaCl" means sodium chloride, "NEt_3" means triethylamine , "THF" means tetrahydrofuran, "DIC" means diisopropylcarbodiimide, "HOBt" means hydroxy benzotriazole, "H_2O" means water, "$NaHCO_3$" means sodium hydrogen carbonate, "K_2CO_3" means potassium carbonate, "MeOH" means methanol, "i-PrOAc" means isopropyl acetate, "$MgSO_4$" means magnesium sulfate, "DMSO" means dimethylsulfoxide, "AcCl" means acetyl chloride, "CH_2Cl_2" means methylene chloride, "MTBE" means methyl t-butyl ether, "DMF" means dimethyl formamide, "$SOCl_2$" means thionyl chloride, "H_3PO_4" means phosphoric acid, "CH_3SO_3H" means methanesulfonic acid, " Ac_2O" means acetic anhydride, "CH_3CN" means aceto-CN, and "KOH" means potassium hydroxide.

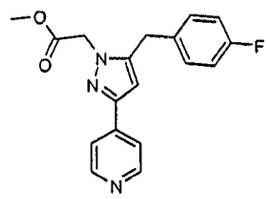
Example 1: 4-[5-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]pyridine



A 22 liter, three-neck, round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, thermocouple, and reflux condenser with N_2 inlet adapter was charged with THF (6.0 L), methyl isonicotinate (259.1 g, 1.89 mol), and 4-fluorophenylacetone (287.5 g, 1.89 mol). Sodium methoxide (204.3 g, 3.78 mol) was added in several portions. The addition of

sodium methoxide is slightly exothermic. The reaction mixture turned orange and was heated to reflux for 2 hours. After 2 hours, the absence of methyl isonicotinate and the formation of the β-diketone were verified by LC-MS. After the addition of ethanol (6 L) and acetic acid (380 mL), the temperature of the reaction mixture decreased to 45°C. The reflux condenser was then replaced with an addition funnel and hydrazine (387 g, 6.0 mol) was added drop-wise. During the addition the temperature of the reaction rose to 60 °C. The reaction mixture was then stirred overnight slowly cooling to room temperature. The majority of the solvents were removed by rotary evaporation. The reaction mixture was partitioned between water (4.5 L) and ethyl acetate (4.5 L). The layers were separated and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (4.5 L). The combined organic layers were then washed with dilute $NaHCO_3$, brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The resulting solid was triturated with ether (2 L) and the solid isolated by filtration. The solid was washed with ether (1.5 L) until the filtrate was colorless. This process gave 190 g (40%) of the title compound. Additional material (5 g) was then isolated by column chromatography using 5% methanol:95% methylene chloride. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 13.10 (s, 1 H), 8.44 - 8.60 (m, 2 H), 7.68 (d, 2 H), 7.30 (t, 2 H), 7.13 (t, 2 H), 6.62 (s, 1 H), 4.00 (s, 2 H); m/z (APCI+) for $C_{15}H_{12}N_3F$ 254.2 $(M+H)^+$.

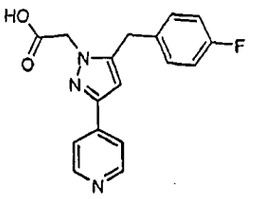
Example 2: methyl [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetate



A 22 liter, three-neck, round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, Claisen adapter with a thermocouple and N_2 inlet adapter, and a 250 ml addition funnel was charged with THF (10 L), and 4-[5-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]pyridine (385.5 g, 1.52 mol). The resulting solution was cooled to 5°C using a water/ice/salt bath. Sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 66.9 g, 1.67 mol) was then added in several portions at such that the internal temperature did not exceed 15°C. The resulting red mixture was stirred at 5°C for 1.5 hours. Methyl bromoacetate (254 g, 1.67 mol) was then added drop-wise at such a rate that the temperature did not exceed 15°C. The mixture was then allowed to slowly reach room temperature overnight. The mixture was then filtered through celite, and the celite was washed with ethyl acetate. The majority of the THF was removed by rotary evaporation. Ethyl acetate (4 L) and water (4 L) were then added. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 3 L). The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The mixture of isomers (80:20 by GC-MS) was then eluted through silica gel using 100% ethyl acetate. The fractions that contained the isomers were concentrated and the solid suspended in ether (3 L). After heating to boiling, ethyl acetate

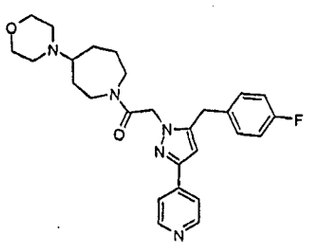
(2 L) was added until the solid dissolved, followed by hexanes (4 L). After cooling overnight, the solid was filtered and dried under reduced vacuum to give the title compound as a red solid (235 g, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8.56 (d, 2 H) 7.61 (d, 2 H) 7.20 (t, 2 H) 7.03 (t, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 4.86 (s, 2 H) 3.96 (s, 2 H) 3.71 (s, 3 H); m/z (APCI+) for $C_{18}H_{16}N_3O_2F$ 326.1 $(M+H)^+$.

Example 3: [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid



A 12 liter, three-neck, round bottom flask equipped with mechanical stirrer was charged with Methyl [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetate (235 g, 0.72 mol), THF (3.5 L), methanol (1.2 L), and 2 M LiOH (1.2 L). The resulting solution was stirred at room temperature for 1.5 hours. After LC-MS showed the absence of starting material, the majority of the THF was removed by rotary evaporation. The solution was then acidified with 2 M HCl (*p*H=3) and the white precipitate was filtered and washed with water. After being dried under reduced pressure, 210 g (93%) of the title compound was obtained. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.53 (d, 2 H), 7.68 (d, 2 H), 7.31 (t, 2 H), 7.14 (t, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 5.00 (s, 2 H), 4.01 (s, 2 H); m/z (APCI+) for $C_{17}H_{14}N_3O_2F$ 312.2 $(M+H)^+$.

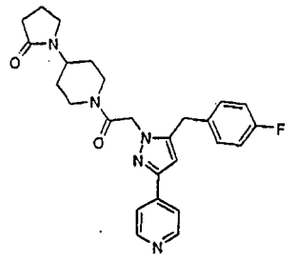
Example 4: 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-4-morpholin-4-ylazepane, maleic acid salt



To a solution of [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid (150 mg, 0.48 mmol) in DMA (3 mL) at room temperature was added HOBt (72 mg, 0.53 mmol), EDCI (102 mg, 0.53 mmol), NMM (0.24 mL, 2.16 mmol) and 4-morpholin-4-ylazepane di-hydrochloride(185 mg, 0.72 mmol) and the mixture sonicated to a fine suspension and stirred for 16 hours at room temperature. The volatiles were removed under high vacuum and the residue partitioned between EtOAc (70 mL) and water (25 mL). The aqueous layer was removed and the organics washed with brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and stripped to yield crude product that was purified by Biotage flash chromatography (25M column, eluting with a DCM/MeOH/NH_4OH gradient) to yield the parent compound as a colorless gum. The parent compound was taken up in EtOAc (7 mL) and a solution of

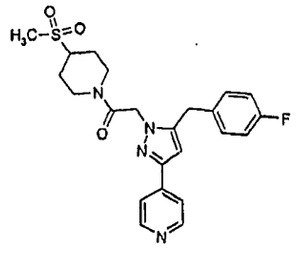
maleic acid (112 mg, 0.96 mmol) in EtOAc (3 mL with sonication) was added with stirring. The solid that precipitated out was collected and washed with EtOAc (50 mL) and dried in-vacuo to yield the title compound as an off-white solid, 184 mg, 59% (1.5 eq. of maleic acid present). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.54 (2 H, d, *J*=5.81 Hz) 7.68 (2 H, d, *J*=5.31 Hz) 7.29 (2 H, dd, *J*=8.46, 5.68 Hz) 7.03 - 7.20 (2 H, m) 6.54 (1 H, s) 6.09 (3 H, s) 5.02 - 5.37 (2 H, m) 3.95 (2 H, s) 3.02 - 3.91 (13 H, m) 1.42 - 2.38 (6 H, m); m/z (APCI+) for $C_{27}H_{32}N_5O_2F$ 478.1 $(M+H)^+$.

Example 5: 1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)pyrrolidin-2-one



To a solution of [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid (164 mg, 0.53 mmol) in DMA (3 mL) at room temperature was added HOBt (78 mg, 0.58 mmol), EDCI (111 mg, 0.58 mmol), NMM (0.20 mL, 1.84 mmol) and 1-piperidin-4-ylpyrrolidin-2-one hydrochloride (150 mg, 0.73 mmol) and the mixture sonicated to a fine suspension and stirred for 64 hours at room temperature. The volatiles were removed under high vacuum and the residue partitioned between EtOAc (70 mL) and water (25 mL). The aqueous layer was removed and the organics washed with $NaHCO_3$ (30 mL), brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and stripped to yield the title compound as an off-white solid, 123 mg, 51%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.51 - 8.54 (2 H, m), 7.64 - 7.69 (2 H, m), 7.25 - 7.35 (2 H, m), 7.11 - 7.21 (2 H, m), 6.53 (1 H, s), 5.11 - 5.28 (2 H, m), 4.37 (1 H, d, *J*=13.14 Hz), 3.90 - 4.05 (4 H, m), 3.23 - 3.31 (2 H, m), 3.08 - 3.20 (1 H, m), 2.57 - 2.70 (1 H, m), 2.22 (2 H, t, *J*=8.08 Hz), 1.84 - 1.95 (2 H, m), 1.40 - 1.73 (4 H, m); m/z (APCI+) for $C_{26}H_{28}N_5O_2F$ 462.2 $(M+H)^+$.

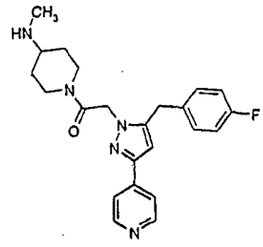
Example 6: 4-(5-(4-fluorobenzyl)-1-{2-[4-(methylsulfonyl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}-1*H*-pyrazol-3-yl)pyridine



To a solution of [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid (150 mg, 0.48 mmol) in DMA (3 mL) at room temperature was added HOBt (72 mg, 0.53 mmol),

EDCI (102 mg, 0.53 mmol), NMM (0.13 mL, 1.20 mmol) and 4-(methylsulfonyl)piperidine (117 mg, 0.72 mmol) and the mixture sonicated to a fine suspension and stirred for 18 hours at room temperature. The volatiles were removed under high vacuum and the residue partitioned between EtOAc (70 mL) and water (25 mL). The aqueous layer was removed and the organics washed with $NaHCO_3$ (30 mL), brine (30 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and stripped to yield the title compound as an off-white solid, 144 mg, 66%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.46 - 8.56 (2 H, m), 7.60 - 7.71 (2 H, m), 7.25 - 7.37 (2 H, m), 7.07 - 7.19 (2 H, m), 6.53 (1 H, s), 5.10 - 5.41 (2 H, m), 4.40 (1 H, d, *J*=13.14 Hz), 3.97 - 4.15 (1 H, m), 3.95 (2 H, s), 3.34 - 3.49 (1 H, m), 3.12 (1 H, t, *J*=12.00 Hz), 2.96 (3 H, s), 2.64 (1 H, t, *J*=11.62 Hz), 2.06 (2 H, d, *J*=12.88 Hz), 1.59 - 1.79 (1 H, m), 1.36 - 1.54 (1 H, m); m/z (APCI+) for $C_{23}H_{25}N_4O_3F$ 457.1 $(M+H)^+$.

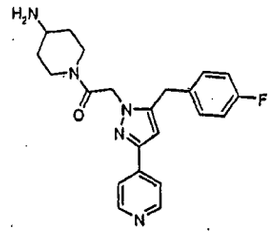
Example 7: 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-methylpiperidin-4-amine



To a suspension of [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid (3.75 g, 12.06 mmol) in DMA (40 mL) at room temperature was added HOBt (1.79 g, 13.26 mmol), EDCI (2.54 g, 13.26 mmol), NMM (3.31 mL, 30.15 mmol) and *tert*-butyl methyl(piperidin-4-yl)carbamate (2.84 g, 13.26 mmol) and the mixture sonicated to a solution and stirred for 18 hours at room temperature. The volatiles were removed under high vacuum and the residue partitioned between EtOAc (300 mL) and water (100 mL). The aqueous layer was removed and the organics washed with $NaHCO_3$ (100 mL), water (100 mL), brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and stripped to yield *tert*-butyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methylcarbamate as a white solid. This was then taken into DCM (40 mL) and TFA (40 mL) added with stirring and the resulting solution stirred at ambient temperature for 18 hours. The volatiles were removed under vacuum and the residue suspended in DCM (200 mL) and 2 M NaOH added (200 mL) with stirring. The bi phasic solution was then stirred for 15 minutes and the phases separated. The organic layer was dried over MgSO4, filtered and stripped to yield the crude product which was then purified by Biotage flash chromatography (45 M cartridge), eluting with a DCM/MeOH/NH_4OH gradient to afford the title compound as a white solid, 4.6 g, 94%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (d, 2 H), 7.66 (d, 2 H), 7.29 (t, 2 H), 7.15 (t, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.16 (q, 2 H), 4.04 (d, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.79 (d, 1 H), 3.07 - 3.17 (m, 1 H), 2.76 - 2.89 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.71 - 1.86 (m, 2 H), 1.59 -

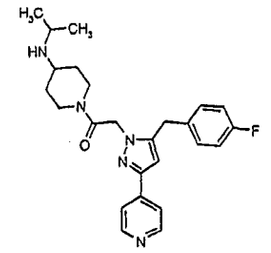
1.65 (m, 1 H), 1.18 - 1.31 (m, 1 H), 1.03 - 1.14 (m, 1 H); m/z (APCI+) for $C_{23}H_{26}N_5OF$ 408.2 $(M+H)^+$.

Example 8: 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-amine



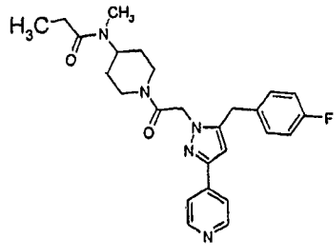
The title compound was prepared as in Example 7, except [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid (3.40 g, 10.93 mmol) and *tert*-butyl piperidin-4-ylcarbamate (2.36 g, 12.02 mmol) were used. The title compound was isolated as an off-white solid, 3.8 g, 90%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.53 (d, 2 H), 7.66 (d, 2 H), 7.30 (t, 2 H), 7.14 (t, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.16 (q, 2 H), 4.09 (d, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.78 (d, 1 H), 3.07 (t, 1 H), 2.68 - 2.83 (m, 2 H), 1.63 - 1.79 (m, 2 H), 1.13 - 1.28 (m, 1 H), 0.99 - 1.12 (m, 1 H); m/z (APCI+) for $C_{22}H_{24}N_5OF$ 394.2 $(M+H)^+$.

Example 9: 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-isopropylpiperidin-4-amine



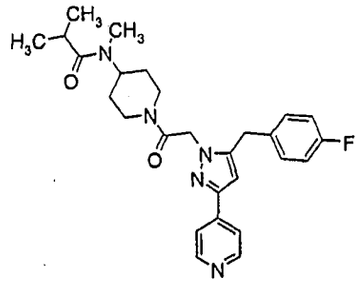
To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-amine (0.3 g, 0.76 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added acetone (56 µL, 0.76 mmol) and the solution was stirred for 15 minutes at room temperature. This was followed by the addition of $NaBH(OAc)_3$ (0.242 g, 1.14 mmol) and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (20 mL) and 2 M NaOH and the bi-phasic solution was stirred for 20 minutes. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 25 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO4, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (90:10:1 CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH) to give the title compound as a white solid (0.19 g, 44%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.51 (d, 2 H), 7.66 (d, 2 H), 7.30 (t, 2 H), 7.14 (t, 2 H), 6.51 (s, 1 H), 5.13 - 5.20 (m, 2 H), 4.07 - 4.16 (m, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 3.04 - 3.14 (m, 1 H), 2.83 - 2.93 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 1.72 - 1.86 (m, 5H); m/z (APCI+) for $C_{25}H_{30}N_5OF$ 436.1 $(M+H)^+$.

Example 10: *N*-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*-methylpropanamide



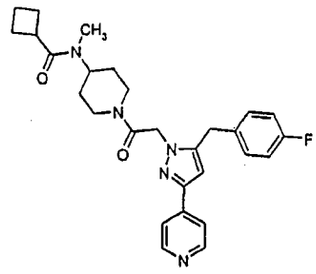
To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-methylpiperidin-4-amine (150 mg, 0.37 mmol) in DCM (3 mL) at room temperature was added triethylamine (56 µL, 0.40 mmol) followed by propanoyl chloride (32 µL, 0.37 mmol) and the solution stirred for 10 minutes. The solution was then loaded directly onto a pre-wetted Biotage 25M column for flash chromatography and eluted with 2 – 8% MeOH/DCM to yield the title compound as a white solid, 108 mg, 63%. ^{1}H NMR (mix of rotomers, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, *J*=6.06 Hz) 7.57 - 7.76 (2 H, m), 7.30 (2 H, dd, *J*=8.46, 5.68 Hz, 7.15 (2 H, t, *J*=8.84 Hz), 6.52 (1 H, s), 5.05 - 5.43 (2 H, m), 4.46 - 4.62 (0.5 H, m), 4.38 (1 H, d, *J*=12.63 Hz), 3.85 - 4.00 (3.5 H, m), 3.05 - 3.23 (1 H, m), 2.77 (2 H, s), 2.65 (1 H, s), 2.55 - 2.63 (1 H, m), 2.39 (1 H, q, *J*=7.33 Hz), 2.29 (1 H, q, *J*=7.33 Hz), 1.41 - 1.80 (4 H, m), 0.98 (3 H, q, *J*=7.49 Hz); m/z (APCI+) for $C_{26}H_{30}N_5O_2F$ 464.2 $(M+H)^+$.

Example 11: *N*-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*,2-dimethylpropanamide



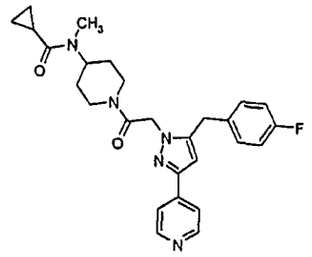
To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-methylpiperidin-4-amine (150 mg, 0.37 mmol) in DCM (3 mL) at room temperature was added triethylamine (56 µL, 0.40 mmol) followed by 2-methylpropanoyl chloride (32 µL, 0.37 mmol) and the solution stirred for 10 minutes. The solution was then loaded directly onto a pre-wetted Biotage 25M column for flash chromatography and eluted with 2 – 8% MeOH/DCM to yield the title compound as a white solid, 147 mg, 83%. ^{1}H NMR (mix of rotomers, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.47 - 8.60 (2 H, m) 7.62 - 7.72 (2 H, m) 7.31 (2 H, dd, *J*=8.46, 5.68 Hz) 7.15 (2 H, t, *J*=8.97 Hz) 6.53 (1 H, s) 5.07 - 5.35 (2 H, m) 4.43 - 4.61 (0.5 H, m) 4.38 (1 H, d, *J*=12.88 Hz) 3.95 (3.5 H, s) 3.05 - 3.29 (1 H, m) 2.88 - 3.04 (0.5 H, m) 2.53 - 2.89 (4.5 H, m) 1.39 - 1.86 (4 H, m) 0.91 - 1.08 (6 H, m); m/z (APCI+) for $C_{27}H_{32}N_5O_2F$ 478.2 $(M+H)^+$.

Example 12: *N*-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*-methylcyclobutanecarboxamide



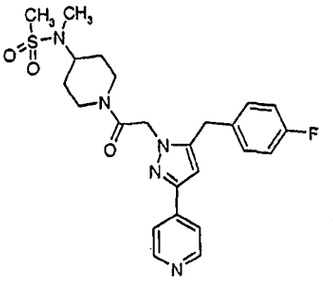
To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-methylpiperidin-4-amine (150 mg, 0.37 mmol) in DCM (3 mL) at room temperature was added triethylamine (56 µL, 0.40 mmol) followed by cyclobutanecarbonyl chloride (42 µL, 0.37 mmol) and the solution stirred for 10 minutes. The solution was then loaded directly onto a pre-wetted Biotage 25M column for flash chromatography and eluted with 2 – 8% MeOH/DCM to yield the title compound as a white solid, 154 mg, 85%; ^{1}H NMR (mix of rotomers, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, *J*=6.06 Hz), 7.66 (2 H, d, *J*=6.06 Hz), 7.30 (2 H, dd, *J*=8.46, 5.68 Hz), 7.15 (2 H, t, *J*=8.97 Hz), 6.52 (1 H, s), 5.08 - 5.33 (2 H, m), 4.42 - 4.57 (0.5 H, m), 4.38 (1 H, d, *J*=13.39 Hz), 3.95 (3 H, s), 3.64 - 3.79 (0.5 H, m), 3.36 - 3.48 (0.5 H, m), 3.24 - 3.34 (0.5 H, m), 3.03 - 3.20 (1 H, m), 2.55 - 2.76 (4 H, m), 2.01 - 2.28 (4 H, m), 1.39 - 1.99 (6 H, m); m/z (APCI+) for $C_{28}H_{32}N_5O_2F$ 490.2 $(M+H)^+$.

Example 13: *N*-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*-methylcyclopropanecarboxamide



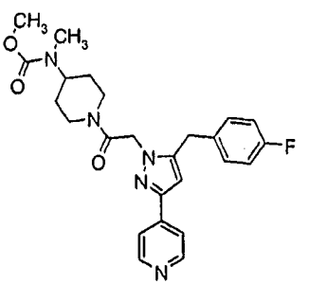
To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-methylpiperidin-4-amine (150 mg, 0.37 mmol) in DCM (3 mL) at room temperature was added triethylamine (56 µL, 0.40 mmol) followed by cyclopropanecarbonyl chloride (34 µL, 0.37 mmol) and the solution stirred for 10 minutes. The solution was then loaded directly onto a pre-wetted Biotage 25M column for flash chromatography and eluted with 2 – 8% MeOH/DCM to yield the title compound as a white solid, 162 mg, 92%. ^{1}H NMR (rotomers seen, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.43 - 8.59 (2 H, m), 7.59 - 7.72 (2 H, m), 7.31 (2 H, dd, *J*=8.46, 5.68 Hz), 7.15 (2 H, t, *J*=8.84 Hz), 6.52 (1 H, s), 5.10 - 5.36 (2 H, m), 4.22 - 4.60 (2 H, m), 3.95 (3 H, s), 3.03 - 3.26 (1 H, m), 2.53 - 3.01 (4 H, m), 1.42 - 2.10 (5 H, m), 0.62 - 0.79 (4 H, m); m/z (APCI+) for $C_{27}H_{30}N_5O_2F$ 476.2 $(M+H)^+$.

Example 14: *N*-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N*-methylmethanesulfonamide



To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-methylpiperidin-4-amine (150 mg, 0.37 mmol) in DCM (3 mL) at room temperature was added triethylamine (56 µL, 0.40 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (29 µL, 0.37 mmol) and the solution stirred for 10 minutes. The solution was then loaded directly onto a pre-wetted Biotage 25M column for flash chromatography and eluted with 2 – 8% MeOH/DCM to yield the title compound as a white solid, 137 mg, 76%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.47 - 8.56 (2 H, m), 7.61 - 7.68 (2 H, m), 7.23 - 7.35 (2 H, m), 7.03 - 7.19 (2 H, m), 6.52 (1 H, s), 5.10 - 5.29 (2 H, m), 4.37 (1 H, d, *J*=13.39 Hz), 3.90 - 3.99 (3 H, m), 3.74 - 3.89 (1 H, m), 3.06 - 3.19 (1 H, m), 2.93 (3 H, s), 2.68 (3 H, s), 2.58 - 2.65 (1 H, m), 1.62 - 1.77 (3 H, m), 1.42 - 1.59 (1 H, m); m/z (APCI+) for $C_{24}H_{28}N_5O_3FS$ 486.2 $(M+H)^+$.

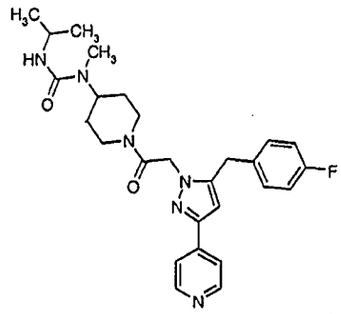
Example 15: Methyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methylcarbamate



To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-methylpiperidin-4-amine (150 mg, 0.37 mmol) in DCM (3 mL) at room temperature was added triethylamine (56 µL, 0.40 mmol) followed by methyl chloroformate (29 µL, 0.37 mmol) and the solution stirred for 10 minutes. The solution was then loaded directly onto a pre-wetted Biotage 25M column for flash chromatography and eluted with 2 – 8% MeOH/DCM to yield the title compound as a white solid, 122 mg, 71%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, *J*=4.80 Hz), 7.66 (2 H, d, *J*=5.05 Hz), 7.30 (2 H, dd, *J*=8.34, 5.81 Hz), 7.15 (2 H, t, *J*=8.72 Hz), 6.52 (1 H, s), 5.10 - 5.27 (2 H, m), 4.38 (1 H, d, *J*=12.63 Hz), 3.99 - 4.16 (1 H, m), 3.85 - 4.00 (3 H, m), 3.59 (3 H, s), 3.04 - 3.16 (1 H, m),

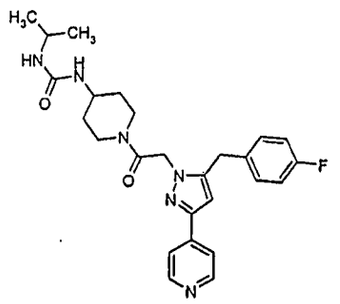
2.70 (3 H, s), 2.56 - 2.67 (1 H, m), 1.41 - 1.75 (4 H, m); m/z (APCI+) for $C_{25}H_{28}N_5O_3F$ 466.2 $(M+H)^+$.

Example 16: *N*-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N'*-isopropyl-*N*-methylurea



To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}-*N*-methylpiperidin-4-amine (150 mg, 0.37 mmol) in DCM (3 mL) at room temperature was added isopropyl isocyanate (36 µL, 0.37 mmol) and the solution stirred for 10 minutes. The volatiles were removed under vacuum and the residue azeotroped with EtOAc to yield a solid that was triturated with EtOAc to afford title compound as a white solid, 102 mg, 56%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, *J*=6.06 Hz), 7.66 (2 H, d, *J*=6.06 Hz), 7.30 (2 H, dd, *J*=8.46, 5.68 Hz), 7.15 (2 H, t, *J*=8.84 Hz), 6.52 (1 H, s), 5.87 (1 H, d, *J*=7.58 Hz), 5.05 - 5.30 (2 H, m), 4.37 (1 H, d, *J*=12.88 Hz), 4.11 - 4.24 (1 H, m), 3.95 (2 H, s), 3.92 (1 H, s), 3.69 - 3.83 (1 H, m), 3.08 (1 H, t, *J*=12.13 Hz), 2.54 - 2.65 (4 H, m), 1.32 - 1.71 (4 H, m), 1.05 (6 H, d, *J*=6.57 Hz); m/z (APCI+) for $C_{27}H_{33}N_6O_2F$ 493.2 $(M+H)^+$.

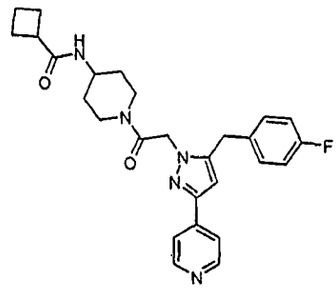
Example 17: *N*-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-*N'*-isopropylurea



To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-amine (635 mg, 1.61 mmol) in THF (10 mL) at room temperature was added isopropyl isocyanate (164 mg, 1.93 mmol) and the solution stirred 50°C for 16 h. The volatiles were removed under vacuum and the residue was triturated with water to afford a white solid, 627 mg, 82%.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, *J*=6.55 Hz, 6 H), 1.08 - 1.21 (m, *J*=7.18, 7.18 Hz, 1 H), 1.23 - 1.39 (m, 1 H), 1.65 - 1.90 (m, 2 H), 2.81 (t, *J*=10.95 Hz, 1 H), 3.05 - 3.25 (m, *J*=11.33, 11.33 Hz, 1 H), 3.50 - 3.72 (m, 2 H), 3.80 (d, *J*=13.60 Hz, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 4.07 (d, *J*=13.35 Hz, 1 H), 5.03 - 5.33 (m, 2 H),

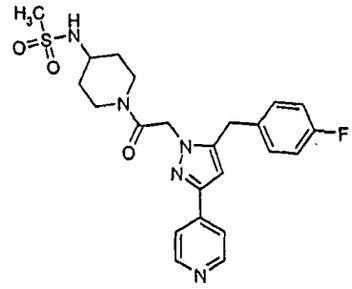
5.58 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H), 5.75 (d, *J*=7.81 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 7.02 - 7.26 (m, 2 H), 7.22 - 7.40 (m, 2 H), 7.64 - 7.79 (m, 2 H), 8.56 (d, *J*=6.04 Hz, 2 H); m/z (APCI+) for $C_{26}H_{31}FN_6O_2$ 479.6 $(M+H)^+$.

Example 18: *N*-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)cyclobutanecarboxamide



To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-amine (150 mg, 0.38 mmol) in DCM (4 mL) at room temperature was added triethylamine (56 µL, 0.40 mmol) followed by cyclobutanecarbonyl chloride (43 µL, 0.38 mmol) and the solution stirred for 10 minutes. The solution was then loaded directly onto a pre-wetted Biotage 25M column for flash chromatography and eluted with 2 – 8% MeOH/DCM to yield the title compound as a white solid, 138 mg, 76%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.43 - 8.56 (2 H, m), 7.60 - 7.70 (3 H, m), 7.24 - 7.35 (2 H, m), 7.09 - 7.21 (2 H, m), 6.51 (1 H, s), 5.09 - 5.31 (2 H, m), 4.13 (1 H, d, *J*=13.39 Hz), 3.93 (2 H, s), 3.70 - 3.88 (2 H, m), 3.15 (1 H, t, *J*=11.37 Hz), 2.89 - 3.04 (1 H, m), 2.69 - 2.82 (1 H, m), 2.03 - 2.17 (2 H, m), 1.93 - 2.03 (2 H, m), 1.81 - 1.92 (1 H, m), 1.66 - 1.80 (3 H, m,) 1.29 - 1.48 (1 H, m), 1.13 - 1.27 (1 H, m); m/z (APCI+) for $C_{27}H_{30}N_5O_2F$ 476.2 $(M+H)^+$.

Example 19: *N*-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide



To a solution of 1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-amine (1.13 g, 2.87 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added triethylamine (442.0 µL, 3.20 mmol) followed by sulfonyl chloride (223.0 µL, 2.87 mmol) and the reaction stirred at 25^{0}C for 1 hour. The solvent was removed *in vacuo*, and the residue was taken up in EtOAc (200 mL) and washed with water (2 x 50 mL), brine (100 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and stripped. The resulting gum was azeotroped with EtOAc (2 x 200 mL) to yield a white solid. The white solid was taken up in MeOH (25 mL) with heating, and left

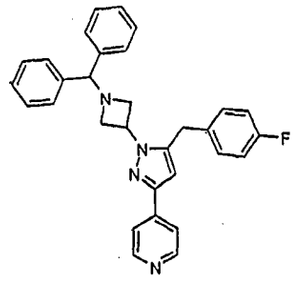
to crystallize overnight to afford small colorless needles. The MeOH was decanted and the crystals washed with MeOH (3 x 15 mL), EtOAc (3 x 30 mL) and finally hexane (2 x 25 mL, then 100 mL) and dried at room temperature to yield the title compound as white needles, 968 mg, 72 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.53 (d, 2 H), 7.65 (d, 2 H), 7.30 (t, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.15 (t, 2 H), 6.52 (s, 1 H), 5.18 (q, 2 H), 4.10 (d, 1 H), 3.93 (s, 2 H), 3.83 (d, 1 H), 3.36 - 3.46 (m, 1 H), 3.17 (t, 1 H), 2.94 (s, 3 H), 2.80 (t, 1 H), 1.79 - 1.92 (m, 2 H), 1.41 - 1.52 (m, 1 H), 1.23 - 1.34 (m, 1 H); m/z (APCI+) for $C_{23}H_{26}N_5O_3FS$ 472.1 $(M+H)^+$.

The free base of the title compound (2.0 g, 4.24 mmol) was suspended in 1,4-dioxane (150 mL) and isopropyl alcohol (150 mL) at room temperature. The mixture became homogenous after ~ 15 min of stirring. To the solution was added the 1N methanesulfonic acid solution (4.67 mL, 4.67 mmol) and the resulting clear solution was stirred at room temperature for about 2h and was then cooled in an ice bath. Stirring was continued for an additional 2 hours, after which time the mixture was allowed to stand in a refrigerator for about 16 hours, resulting in the formation of a white precipitate. The precipitate was isolated by filtration and dried in a 40 °C vacuum oven for about 8 hours. The solid (2.05 g) was then suspended in dry toluene (125 mL) and heated to about 90 °C with stirring for about 5 hours. The resulting solid was isolated by filtration and dried in a 40 °C vacuum oven to afford 1.96 g of the mesylate salt of the title compound. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.85 (d, 2H) 8.29 (d, 2H) 7.39-7.15 (m, 5H) 6.85 (s, 1H) 5.36 (q, 2H) 4.14 (d, 1H) 4.00 (s, 2H) 3.85 (d, 1H) 3.43 (m, 1H) 3.21 (t, 1H) 2.99 (s, 3H) 2.82 (t, 1H) 2.32 (s, 3H) 1.99-1.81 (m, 2H) 1.61-1.25 (m, 2H).

PXRD Peak Data:

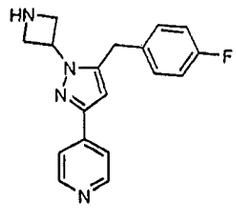
Angle (2-Theta °)	d value (Angstrom)
5.81	15.21
6.98	12.65
7.59	11.63
10.26	8.62
13.80	6.41
15.03	5.89
15.85	5.59
17.22	5.15
18.44	4.81
19.32	4.59
19.74	4.49
20.47	4.34
22.31	3.98
23.31	3.81
24.95	3.57
26.22	3.40
27.79	3.21
29.67	3.01
30.23	2.95

Example 20: 4-[1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-5-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]pyridine



To a solution of 4-[5-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]pyridine (3.7 g, 14.6 mmol) in DMF (40 mL) was added NaH (0.584 g, 14.6 mmol) and the solution was stirred for 10 minutes under nitrogen. 3-Iodo-*N*-benzhydryl-azetidine (5.61 g, 16.1 mmol) was then added and the reaction mixture was heated to 110°C for 2 hours under nitrogen. The solvent was removed *in-vacuo* and the residue was diluted with H_2O and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and stripped to yield a crude mix of regioisomers. The residue was purified by flash chromatography (5:95 MeOH/CH_2Cl_2) to yield a clean mix of regioisomers that were separated by SF chromatography to yield the title compound as a lyophilized solid (2.35 g, 34%. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.62 (d, 2 H), 7.69 (d, 2 H), 7.42 (d, 4 H), 7.24 - 7.31 (m, 4 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 7.02 - 7.09 (m, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 6.36 - 6.39 (m, 1 H), 4.74 - 4.87 (m, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 3.51 - 3.62 (m, 4 H); m/z (APCI+) for $C_{32}H_{27}N_4F$ 475.3 $(M+H)^+$.

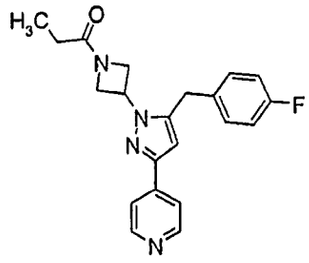
Example 21: 4-(5-(4-fluorobenzyl)-1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyridine



To a flask charged with NH_4CO_2H (6.2 g, 98.4 mmol) was added MeOH (50 mL) and stirred to a solution, followed by addition of a solution of 4-[1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-5-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]pyridine (2.3 g, 4.85 mmol) in EtOAc (50 mL), and the mixture stirred to a homogenous solution. This was added to a second flask containing 10% Pd/C (0.84 g) in MeOH (100 mL) under N_2, and the reaction mixture was heated to 57 °C under N_2 for 5 hours. The mixture was cooled to room temperature and the solids removed by filtration through a GF/F filter set. The filtrate was concentrated and diluted with water (50 mL) and then saturated with NaOH. The emulsion was then extracted with CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) followed by Et_2O (4 x 100 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude

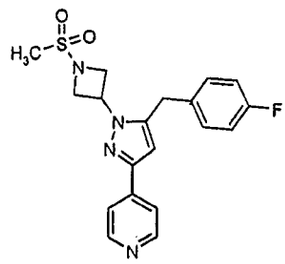
residue was purified by flash chromatography (90:10:1 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH) to yield the title compound as a white solid, 0.892 g, 60%. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.61 (d, 2 H), 7.69 (d, 2 H), 7.06 - 7.14 (m, 2 H), 6.95 - 7.05 (m, 2 H), 6.42 (s, 1 H), 4.91 - 5.08 (m, 1 H), 4.29 (t, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 3.61 (t, 2 H); m/z (APCI+) for $C_{18}H_{17}N_4F$ 309.2 $(M+H)^+$.

Example 22: 1-(3-(5-(4-fluorobenzyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)azetidin-1-yl)propan-1-one



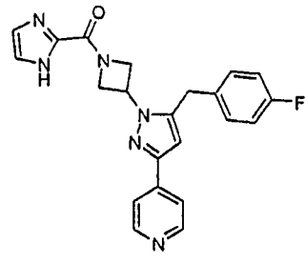
To a solution of 4-(5-(4-fluorobenzyl)-1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyridine (75 mg, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added propionyl chloride (22 μL, 0.24 mmol) and triethylamine (37 μL, 0.26 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solution was then loaded directly onto a pre-wetted Biotage 25M column and purified by flash chromatography (0 – 5% MeOH/CH_2Cl_2) to give the title compound as a white solid, 68 mg, 78%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.57 (d, 2 H), 7.74 (d, 2 H), 7.26 (t, 2 H), 7.16 (t, 2 H), 6.72 (s, 1 H), 5.25 - 5.34 (m, 1 H), 4.32 - 4.45 (m, 2 H), 4.07 - 4.13 (m, 4 H), 2.09 (q, 2 H), 0.97 (t, 3 H); m/z (APCI+) for $C_{21}H_{21}N_4FO$ 365.1 $(M+H)^+$.

Example 23: 4-{5-(4-fluorobenzyl)-1-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl}pyridine



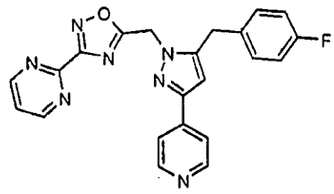
To a solution of 4-(5-(4-fluorobenzyl)-1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyridine (75 mg, 0.24 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added methanesulfonyl chloride (19 μL, 0.24 mmol) and triethylamine (37 □L, 0.26 mmol) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solution was then loaded directly onto a pre-wetted Biotage 25M column and purified by flash chromatography (0 – 5% MeOH/CH_2Cl_2) to give the title compound as a white solid, 77 mg, 83%. ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.58 - 8.67 (2 H, m), 7.59 - 7.69 (2 H, m), 6.97 - 7.13 (4 H, m), 6.49 (1 H, s), 4.84 - 4.98 (1 H, m), 4.45 (2 H, dd, *J*=8.97, 6.44 Hz), 4.05 (2 H, t, *J*=8.34 Hz), 4.01 (2 H, s,) 3.05 (3 H, s); m/z (APCI+) for $C_{19}H_{19}N_4O_2SF$ 387.1 $(M+H)^+$.

Example 24: 4-{5-(4-fluorobenzyl)-1-[1-(1*H*-imidazol-2-ylcarbonyl)azetidin-3-yl]-1*H*-pyrazol-3-yl}pyridine



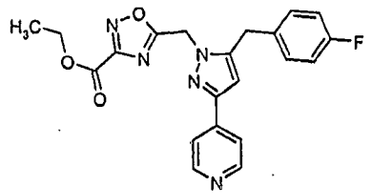
To a suspension of 4-(5-(4-fluorobenzyl)-1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl)pyridine (85 mg, 0.28 mmol) in DMF (3 mL) was added HOBt (45 mg, 0.33 mmol), EDCI (64 mg, 0.33 mmol), NMM (76 µL, 0.69 mmol) followed by imidazole-2-carboxylic acid (34 mg, 0.30 mmol) and the mixture stirred for 16 hours at room temperature. The volatiles were removed in vacuo and the residue purified directly by Biotage flash chromatography, eluting with 2 – 6% MeOH/DCM to yield a clear gum. Ether was added (5 mL) and the mix sonicated to give a white precipitate that was filtered off, washed with ether and dried in-vacuo to yield the title compound as a white solid, 78 mg, 70%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 13.04 - 13.12 (m, 1 H), 8.54 (d, 2 H), 7.74 (d, 2 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 7.18 (t, 2 H), 7.03 - 7.12 (m, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.33 - 5.46 (m, 1 H), 4.77 - 4.92 (m, 2 H), 4.26 - 4.36 (m, 2 H), 4.12 (s, 2 H); m/z (APCI+) for $C_{22}H_{19}N_6FO$ 403.1 $(M+H)^+$.

Example 25: 2-(5-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyrimidine



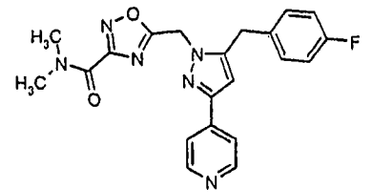
To a suspension of [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid (200 mg, 0.64 mmol) in THF (2 mL) and DMF (2 mL) was added CDI (240 mg, 1.41 mmol) and stirred for 2 hours forming a clear solution. To this was added *N'*-hydroxypyrimidine-2-carboximidamide (115 mg, 0.84 mmol) and the resulting suspension stirred for 18 hours at room temperature. The solid was filtered off to yield crude *N'*-({2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}oxy)pyrimidine-2-carboximidamide, and suspended in THF (2 mL) and a solution of TBAF (1 M in THF, 0.64 mL, 0.64 mmol) was added and the mixture stirred for 15 minutes at room temperature. The volatiles were then removed in vacuo and the residue purified by Biotage flash chromatography, eluting with 2 – 6% MeOH/DCM to afford the title compound as a waxy white solid, 100 mg, 37%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.00 (d, 2 H), 8.56 (d, 2 H), 7.68 - 7.73 (m, 3 H), 7.27 - 7.33 (m, 2 H), 7.05 (t, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 4.18 (s, 2 H); m/z (APCI+) for $C_{22}H_{16}N_7FO$ 414.1 $(M+H)^+$.

Example 26: ethyl 5-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate



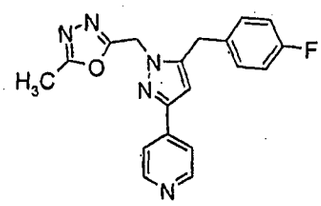
The title compound was prepared in a similar fashion to example 24 from [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid (1000 mg, 3.21 mmol) and ethyl (2*Z*)-amino(hydroxyimino)acetate (637 mg, 4.82 mmol) to afford the title compound as a white solid, 313 mg, 52%. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.55 - 8.70 (2 H, m), 7.62 (2 H, dd, *J*=4.55, 1.52 Hz), 7.13 (2 H, dd, *J*=8.34, 5.31 Hz), 6.99 (2 H, t, *J*=8.72 Hz), 6.48 (1 H, s), 5.52 (2 H, s), 4.49 (2 H, q, *J*=7.07 Hz), 4.08 (2 H, s), 1.43 (3 H, t, *J*=7.07 Hz); m/z (APCI+) for $C_{21}H_{18}N_5O_3F$ 408.1 $(M+H)^+$.

Example 27: 5-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]methyl}-*N*,*N*-dimethyl-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide (maleic acid salt)



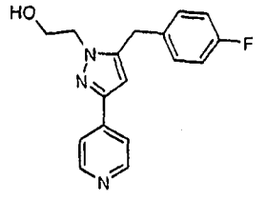
To a suspension of ethyl 5-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylate (73 mg, 0.18 mmol) in EtOH (3 ml) was added dimethylamine (2 M in MeOH, 4 mL) and the mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography (2:98 MeOH/ CH_2Cl_2) to give a clear oil. This was taken up in EtOAc (5 ml) and a solution of maleic acid (15 mg, 0.13 mmol) in EtOAc (2 mL) was added to the solution. The resulting salt suspension was stirred for 30 min , filtered and dried overnight to give the title compound (57 mg, 89 %) as an off white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.62 (d, 2 H), 7.82 (d, 2 H), 7.26 - 7.35 (m, 2 H), 7.12 (t, 2 H,) 6.82 (s, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H); m/z (APCI+) for $C_{21}H_{19}N_6O_2F$ 407.1 $(M+H)^+$.

Example 28: 4-{5-(4-fluorobenzyl)-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl]-1*H*-pyrazol-3-yl}pyridine



To a suspension of [5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid (300 mg, 0.96 mmol) in THF (5 mL) and DMF (2 mL) was added CDI (345 mg, 2.12 mmol) and the suspension sonicated for 5 minutes to give a solution that was stirred for 2 hours at room temperature. To this was added acetic hydrazide (210 mg, 2.89 mmol) and the resulting suspension stirred for 18 hours at room temperature. The resulting suspension was diluted with water (50 mL) and the solid filtered off and washed with water (30 mL) and EtOAc (50 mL) to yield pure *N'*-acetyl-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]acetohydrazide. This was suspended in THF (5 mL) then Burgess' reagent (279 mg, 1.17 mmol) was added and the mixture heated to reflux for 2 hours. The reaction was cooled to ambient temperature, the volatiles removed *in vacuo,* and the residue was taken into EtOAc (50 mL) and washed with water (2 x 50 mL), brine (50 mL), dried over MgSO4, filtered and stripped. The residue was purified by Biotage flash chromatography, eluting with 1 – 4% MeOH/DCM to afford the title compound as a white solid, 200 mg, 73%. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.50 - 8.68 (2 H, m), 7.52 - 7.70 (2 H, m), 7.16 (2 H, dd, *J*=8.59, 5.31 Hz), 6.93 - 7.08 (2 H, m), 6.44 (1 H, s), 5.40 (2 H, s), 4.08 (2 H, s), 2.47 (3 H, s); m/z (APCI+) for $C_{19}H_{16}N_5FO$ 350.1 $(M+H)^+$.

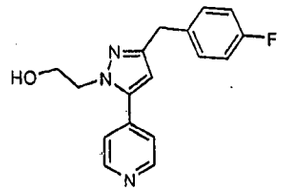
Example 29: 2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanol



To a solution of methyl isonicotinate (2 g, 14.58 mmol) in THF (50 mL) was added 4-fluorophenylacetone (2.54 mL, 18.9 mmol) and sodium methoxide powder (1.6 g, 29.17 mmol) was added in one portion with stirring. The resulting suspension was heated to 75°C for 2 hours under nitrogen, then cooled to ambient and AcOH added (3 mL) followed by EtOH (60 mL) forming a dark orange solution. 2-hydrazinoethanol (3.5 mL, excess) was then added and the mix stirred for 16 hours at room temperature. The volatiles were removed in vacuo and the residue diluted with EtOAc (250 mL) and washed with water (3 x 50 mL), brine (50 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and stripped to a red oil. TLC revealed a mixture of regioisomers that were purified by Biotage flash chromatography, eluting with 2 - 6% MeOH / DCM, then separated by chiral SF chromatography to afford pure isomers that were characterized by NOE NMR. The title compound was isolated as a white solid, 1.0 g, 23%. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.48 - 8.62 (2 H, m), 7.52 - 7.65

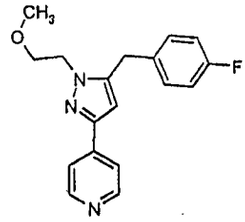
(2 H, m), 7.14 (2 H, dd, *J*=8.59, 5.31 Hz), 6.94 - 7.08 (2 H, m), 6.38 (1 H, s), 4.05 - 4.14 (2 H, m), 3.94 - 4.05 (4 H, m), 3.42 - 3.60 (1 H, m); m/z (APCI+) for $C_{17}H_{16}N_3FO$ 297.9 $(M+H)^+$.

Example 30: 2-[3-(4-fluorobenzyl)-5-pyridin-4-yl-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanol



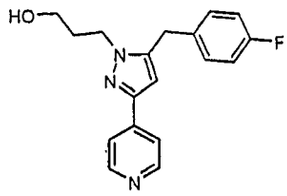
The title compound was isolated by chiral SF chromatography from the prep indicated for example 29 as a white solid, 817 mg, 19%. ^{1}H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.53 - 8.75 (2 H, m), 7.29 - 7.37 (2 H, m), 7.17 - 7.29 (2 H, m), 6.99 (2 H, t, *J*=8.72 Hz), 6.14 (1 H, s), 4.17 - 4.30 (2 H, m), 3.99 - 4.09 (2 H, m), 3.97 (2 H, s), 3.69 - 3.80 (1 H, m); m/z (APCI+) for $C_{17}H_{16}N_3FO$ 297.9 $(M+H)^+$.

Example 31: 4-(5-(4-fluorobenzyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyridine



To a solution of 4-[5-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]pyridine (0.122 g, 0.48 mmol) in DMF (3 ml) was added NaH (19 mg, 0.48 mmol) and the suspension was stirred for 20 minutes under nitrogen. Methoxyethylbromide (45 µL, 0.48 mmol) was then added and the reaction mixture was heated to 100°C under nitrogen for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by radial chromatography (2 mm plate, eluting with EtOAc) to give the title compound as a clear oil (90 mg, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, DICHLOROMETHANE-D2) δ ppm 8.54 (d, 2 H), 7.61 (d, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.03 (t, 2 H), 6.32 (s, 1 H), 4.19 (t, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 3.72 (t, 2 H), 3.28 (s, 3 H); m/z (APCI+) for $C_{18}H_{18}N_3FO$ 312.0 $(M+H)^+$.

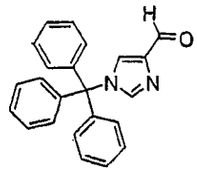
Example 32: 3-(5-(4-fluorobenzyl)-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-1-ol



To a solution of 4-[5-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]pyridine (0.5 g, 1.97 mmol) in DMF (10 mL) was added NaH (80 mg, 1.97 mmol) and the suspension was stirred for 20 minutes under nitrogen. This was followed by the addition of (3-bromopropoxy)(*tert*-

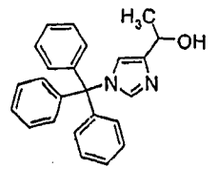
butyl)dimethylsilane (457 µL, 1.97 mmol) and the reaction mixture was heated to 100°C under nitrogen overnight. The solvent was removed to yield crude 4-(5-(4-fluorobenzyl)-1-(3-(tert-butyldimethylsilyloxy)propyl)-1H-pyrazol-3-yl)pyridine that was taken into THF (10 mL) at 0°C and TBAF (1 M in THF, 1.97 mL, 1.97 mmol) was added. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour followed by stirring at room temperature for 1 hour. The solvent was removed and the residue was diluted with EtOAc and washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (2 – 5% MeOH / CH_2Cl_2) then again using 3% MeOH / EtOAc followed by trituration with Et_2O to yield the title compound as a white solid (0.33 g, 54%). ^1H NMR (400 MHz, DICHLOROMETHANE-D2) δ ppm 8.55 (d, 2 H), 7.60 (d, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 2 H), 7.04 (t, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 4.18 (t, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.57 (t, 2 H), 1.87 - 1.96 (m, 2 H); m/z (APCI+) for $C_{18}H_{18}N_3FO$ 312.2 $(M+H)^+$.

Example 33: 1-trityl-1*H*-imidazole-4-carbaldehyde



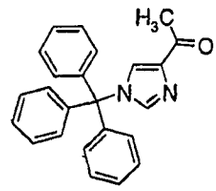
To a solution of 1*H*-imidazole-4-carbaldehyde (30.0 g, 0.30 mol) in DMF (200 mL) was added Et_3N (70 mL, 0.375 mol) under ice bath, and then Trt-Cl (105 g, 0.375 mol) was added in portions and the mixture stirred at RT overnight. The mixture was evaporated *in vacuo* and the residue was washed with anhydrous Et_2O (4 x 50 mL), and the resulting precipitate was dried to yield the title compound (100 g, 100%) as a yellow solid.

Example 34: Preparation of intermediate 8: 1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanol



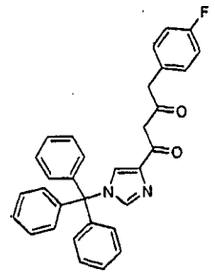
To a solution of 1-trityl-1*H*-imidazole-4-carbaldehyde (10.0 g, 0.03 mol) in anhydrous THF (100 mL) was added dropwise methyl magnesium bromide (1.4 M in hexane, 52.8 mL, 0.075 mol) at 0°C. After the addition, the mixture was stirred at RT overnight. The reaction was quenched with sat. aq. NH_4Cl (50 mL) and the mixture extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL). The organic layers were combined, washed with 1 N aq. NaOH (3×20 mL), water (3×20 mL) and brine (100 mL), dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified *via* column chromatography (silica gel, EtOAc/Petroleum ether 1:5) to yield the title compound (8.0 g, 75.0%) as a white solid.

Example 35: Preparation of intermediate 9: 1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanone



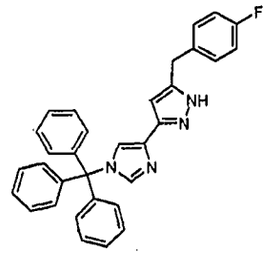
To a solution of 1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanol (4.0 g, 11.3 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane (150 mL) was added activated MnO_2 (2.5 g, 28.2 mmol) at 0°C. The mixture was refluxed for 2 hours. TLC (EtOAc/Petroleum ether 1:2) showed the starting material was consumed completely, and the mixture was filtered. The filter cake was washed with dry CH_2Cl_2 (5×50 mL) and the filtrate was evaporated to afford the title compound (4.0 g, 100%) as a white solid.

Example 36: 4-(4-fluorophenyl)-1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)butane-1,3-dione



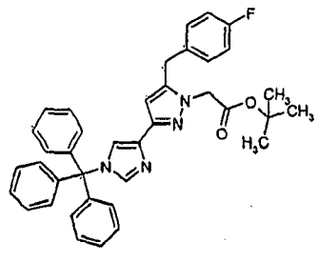
To a solution of 1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)ethanone (1.5 g, 4.26 mmol) in anhydrous THF (25 mL) was added NaH (0.23 g, 8.52 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at RT for 2 hours, and methyl (4-fluorophenyl)acetate (1.43 g, 12.78 mmol) was added at 0 °C. The mixture was refluxed overnight. The mixture was evaporated and the residue was purified *via* column chromatography (silica gel, EtOAc/Petroleum ether 1:5) to yield the title compound (1.018 g, 48.0%) as colorless oil.

Example 37: 5-(4-fluorobenzyl)-3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-pyrazole



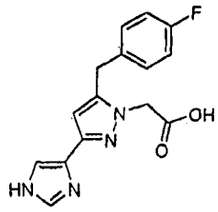
To a mixture of 4-(4-fluorophenyl)-1-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)butane-1,3-dione (80 g, 0.165 mol) and anhydrous EtOH/AcOH (400 mL/ 100mL) was added $NH_2NH_2.H_2O$ (80 mL, 0.96 mol) dropwise at 0 °C. After the addition, the mixture was stirred at RT overnight. The solvent mixture was evaporated, the residue washed with anhydrous Et_2O (4×250 mL) and the resulting precipitate was dried in oven to yield the title compound (58.8 g, 73.0%) as a yellow solid.

Example 38: ***tert*-butyl [5-(4-fluorobenzyl)-3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetate**



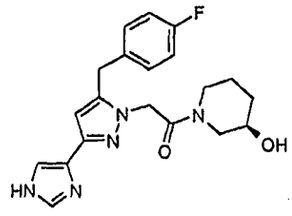
To a solution of 5-(4-fluorobenzyl)-3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-pyrazole (0.5 g, 1.03 mmol) in anhydrous THF (15 mL) was added NaH (0.045 g, 1.10 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at RT for 2 hours and *tert*-butyl bromo acetate (0.24 g, 1.20 mmol) was added at 0 °C. After the addition, the mixture was stirred at RT overnight. The mixture was evaporated and the residue was purified *via* column chromatography (silica gel, EtOAc/Petroleum ether 1:1) to yield the title compound (0.4 g, 65.0%) as a white solid.

Example 39: **[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid**



To a solution of *tert*-butyl [5-(4-fluorobenzyl)-3-(1-trityl-1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetate (0.5 g, 0.80 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise TFA (10 mL) at 0 °C. After the addition, the mixture was stirred at 0 °C for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was washed with Et_2O (3×10 mL) and dried in oven to yield the title compound (0.2 g, 80.0%) as a white solid.

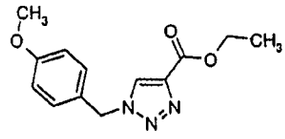
Example 40: **(3*R*)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-3-ol**



A mixture of [5-(4-fluorobenzyl)-3-(1*H*-imidazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetic acid (0.5 g, 1.67 mmol), (R)-piperidin-3-ol (0.30 g, 2.50 mmol), EDCI (0.58 g, 3.0 mmol), HOBt (0.40 g, 3.0 mmol) and NMM (1.0 mL, 10.0 mmol) in DMF (15 mL) was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was diluted with water (5 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3×5 mL) and the organics combined, washed with 1 N aq. NaOH (3×10 mL), water (3×5 mL) and brine (25

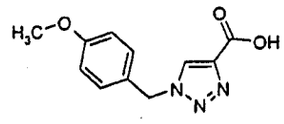
mL), dried over $MgSO_4$ and evaporated. The residue was purified *via* column chromatography (silica gel, EtOAc/Petroleum ether 1:4) to yield crude material (201.0 mg), which was further purified via prep. HPLC to yield the title compound (100 mg, 15%) as a white solid. ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ ppm 8.837 (s, 1H), 7.699 (s, 1 H), 7.303 (m, 2 H), 7.078 (m, 2 H), 6.337 (s, 1 H), 3.992-3.039 (m, 7 H), 1.994-1.400 (m, 4 H).

Example 41: Preparation of intermediate 14: ethyl 1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate



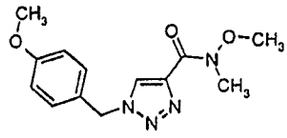
To a solution of *para*-methoxy benzyl azide (125.0 g, 0.77 mol) in anhydrous DMF (300 mL) was added dropwise propionic acid ethyl ester (166 g, 1.77 mol) at 0°C. After the addition, the mixture was stirred at RT overnight. The mixture was evaporated *in vacuo* to yield crude title compound (190.0 g, 95.0%) as yellow oil that was used without further purification.

Example 42: 1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid



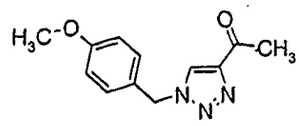
To a mixture of ethyl 1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylate (190.0 g, 0.73 mol) and MeOH/H_2O (350 mL/100 mL) was added $LiOH.H_2O$ (42.0 g, 0.97 mol) in portions at 0 °C and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was evaporated, the residue was diluted with water (250 mL), then extracted with Et_2O (3×75 mL) to remove neutral impurities. The aqueous layer was adjusted to *p*H = 3-4 with conc. HCl and the precipitate was filtered to afford the title compound (160 g, 94.0%) as a white solid.

Example 43: *N*-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide



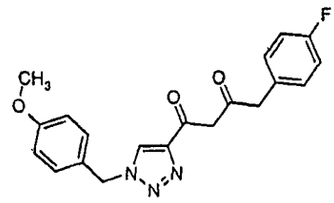
To a solution of 1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (33.0 g, 0.14 mol) in anhydrous CH_2Cl_2 (80 mL) was added CDI (27.5 g, 0.16 mol) in an ice bath. The mixture was stirred at RT for 1 hour, and then O, N-dimethyl-hydroxylamine (14.5 g, 0.15 mol) was added and the mixture was stirred at RT overnight. The mixture was diluted with water (120 mL) and was then extracted with CH_2Cl_2 (3×100 mL). The combined organic phases were washed with water (3×50 mL), brine (100 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated to afford the title compound (35.0 g, 84.4 %) as a white solid.

Example 44: 1-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethanone



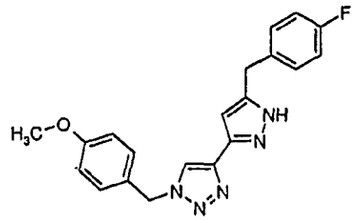
To a solution of *N*-methoxy-1-(4-methoxybenzyl)-*N*-methyl-1*H*-1,2,3-triazole-4-carboxamide (8.0 g, 0.03 mol) in anhydrous THF (75 mL) was added dropwise methyl magnesium bromide (3.0 M in hexane, 20 mL, 0.058 mol) at 0 °C. After the addition, the mixture was stirred at RT overnight. The mixture was quenched with sat. aq. NH_4Cl (30 mL) then extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL). The organics were combined, washed with 1 N aq. NaOH (3×20 mL), water (3×20 mL), brine (50 mL), dried over $MgSO_4$ and evaporated to yield the title compound (8.0 g, 75.0%) as a white solid.

Example 45: 4-(4-fluorophenyl)-1-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butane-1,3-dione



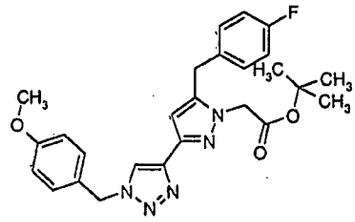
To a solution of 1-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]ethanone (1.0 g, 4.30 mmol) in anhydrous THF (25 mL) was added NaH (0.38 g, 9.5 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at RT for 1 hour, and (4-fluoro-phenyl)-acetic acid methyl ester (1.67 g, 10.0 mmol) was added at 0°C and the mixture was refluxed overnight. The reaction mixture was evaporated and the residue was purified *via* column chromatography (silica gel, EtOAc/Petroleum ether 1:5) to yield the title compound (0.6 g, 38.0%) as a colorless oil.

Example 46: 4-[5-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole



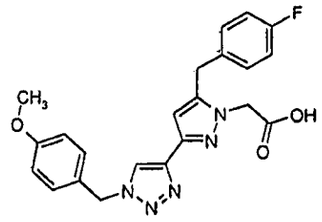
To a mixture of 4-(4-fluorophenyl)-1-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]butane-1,3-dione (0.6 g, 1.6 mmol) and anhydrous EtOH/AcOH (20 mL/5 mL) was added dropwise $NH_2NH_2{\cdot}H_2O$ (1.0 mL, 9.6 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at RT overnight. The mixture was evaporated, the residue washed with anhydrous Et_2O (4×5 mL) and the resulting precipitate was dried in oven to yield the title compound (0.5 g, 84.0%) as a yellow solid.

Example 47: *tert*-butyl {5-(4-fluorobenzyl)-3-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}acetate



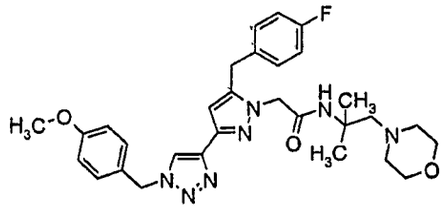
To a solution of 4-[5-(4-fluorobenzyl)-1*H*-pyrazol-3-yl]-1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazole (19.0 g, 0.052 mol) in anhydrous THF (100 mL) was added NaH (2.6 g, 0.06 mol) at 0°C and the mixture was stirred at RT for 2 hours. *tert*-butyl bromoacetate (12.5 g, 0.057 mol) was then added at 0 °C and the mixture was stirred at RT for 2 hours. The mixture was evaporated and the residue was purified *via* column chromatography (silica gel, EtOAc/Petroleum ether 1:1) to yield the title compound (20.0 g, 76.0%) as a yellow solid.

Example 48: {5-(4-fluorobenzyl)-3-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}acetic acid



To a solution of *tert*-butyl {5-(4-fluorobenzyl)-3-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}acetate (14.0 g, 29.3 mmol) in mixed solvent of MeOH/THF (60 mL/20 mL) was added a solution of NaOH (3.5 g, 88 mmol) in H_2O (20 mL) and the reaction mixture was stirred at room temperature for an hour. The mixture was evaporated and the residue was diluted with water (100 mL) and washed with EtOAc (2×100 mL). The aqueous layer was adjusted to pH = 3-4 with conc. HCl. The precipitate was filtered and dried *in vacuo* to afford the title compound (11.0 g, 90.0%) as a yellow solid.

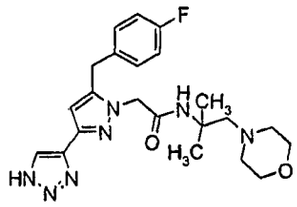
Example 49: *N*-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-ylethyl)-2-{5-(4-fluorobenzyl)-3-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}acetamide



A mixture of {5-(4-fluorobenzyl)-3-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}acetic acid (1.0 g, 2.37 mmol), 1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethylamine

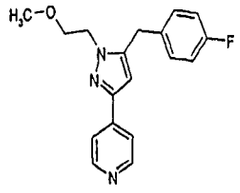
(0.375 g, 2.37 mmol), HATU (0.71 g, 2.85 mmol) and Et_3N (0.71 g, 7.1 mol) in DMF (20 mL) was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was treated with water (50 mL) and CH_2Cl_2 (50 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2×20 mL). The combined organics were dried over Na_2SO_4 and evaporated to afford crude title compound (1.3 g, 92%) as yellow oil that was used without further purification in next step.

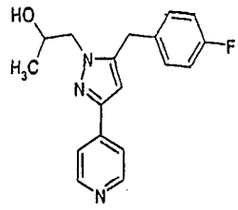
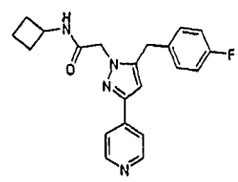
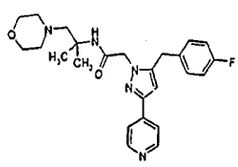
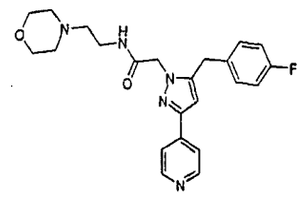
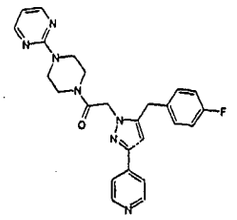
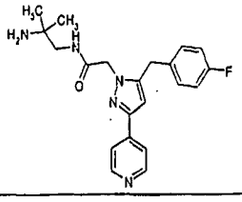
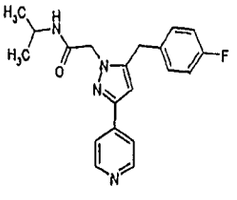
Example 50: *N*-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-ylethyl)-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1*H*-pyrazol-1-yl]acetamide

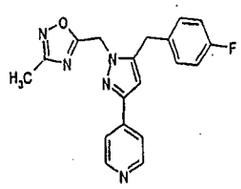
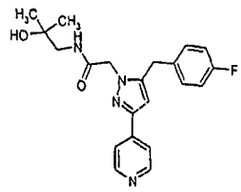
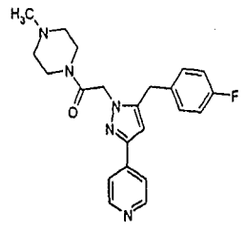
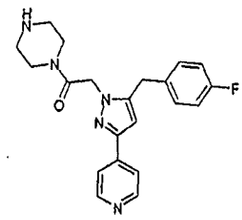
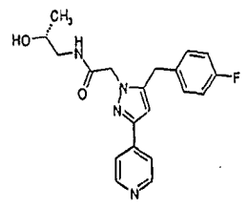
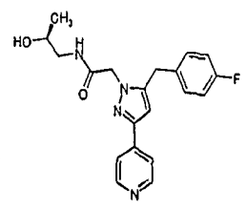


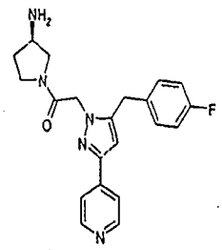
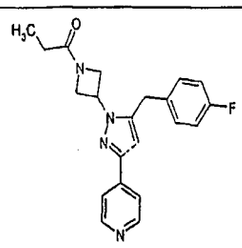
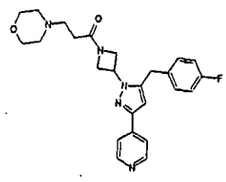
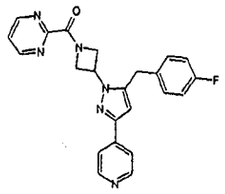
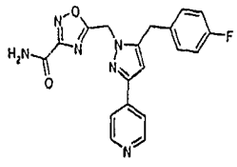
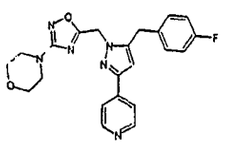
A solution of *N*-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-ylethyl)-2-{5-(4-fluorobenzyl)-3-[1-(4-methoxybenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-1*H*-pyrazol-1-yl}acetamide (1.3 g, 2.31 mmol) in TFA (30 mL) was refluxed overnight. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was treated with water (30 mL) and CH_2Cl_2 (40 mL). The mixture was adjusted to *p*H 8-9 with Et_3N. The organic layer was separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified *via* prep. HPLC to yield the title compound (380 mg, 38%) as yellow syrup. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.003 (s, 1H), 7.322 (m, 2 H), 7.100 (m 2 H), 6.399 (s, 1 H), 4.916 (m, 3 H), 4.089 (s, 2 H), 3.899-3.189 (m, 9 H), 1.472 (s, 6 H).

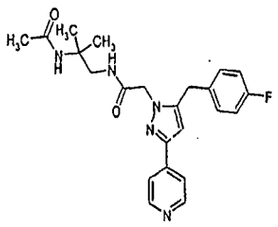
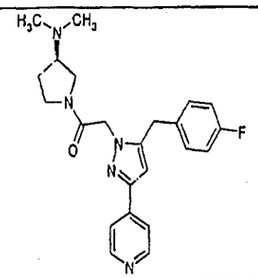
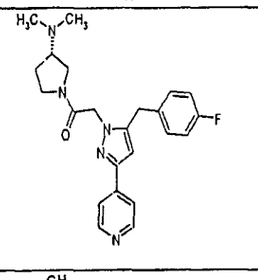
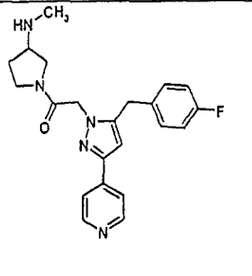
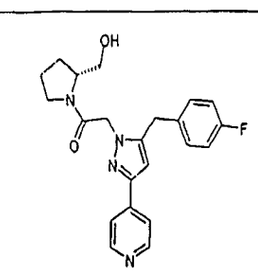
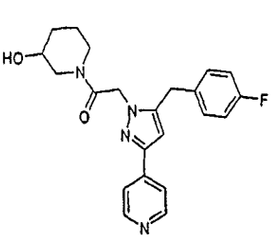
Examples 51 to 133: Examples 51 to 133, found in the table below, can be prepared by those of ordinary skill in the art without undue experimentation by appropriately modifying the methods, reagents, and starting materials described above for the preparation of Examples 1 to 50. Appropriate starting materials for the preparation of Examples 51 to 133 are either commercially available or can be prepared by those of ordinary skill in the art without undue experimentation.

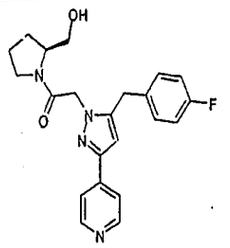
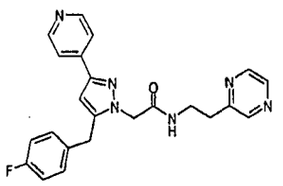
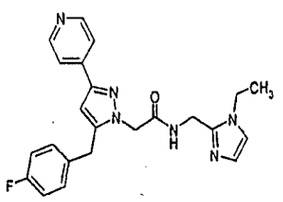
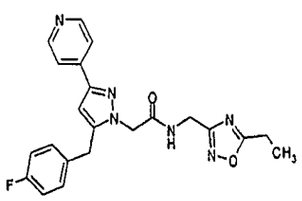
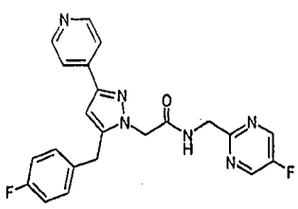
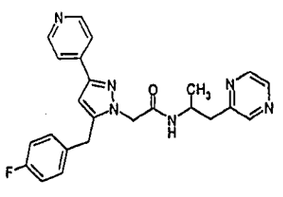
Example No.	Structure	Name	^{1}H NMR
51		4-[5-(4-fluorobenzyl)-1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridine	(400 MHz, DICHLOROMETHANE-D2) δ ppm 8.54 (d, 2 H) 7.61 (d, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 2 H) 7.03 (t, 2 H) 6.32 (s, 1 H) 4.19 (t, 2 H) 4.05 (s, 2 H) 3.72 (t, 2 H) 3.28 (s, 3 H)

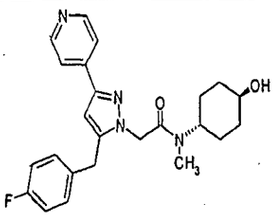
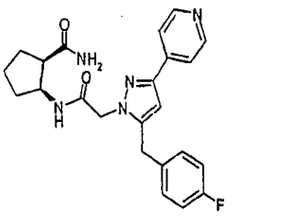
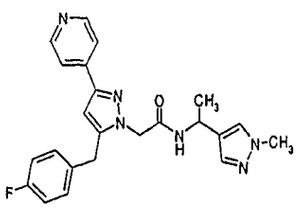
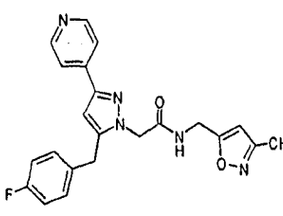
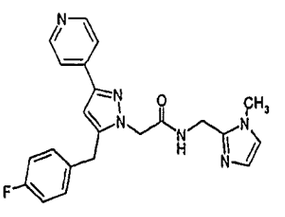
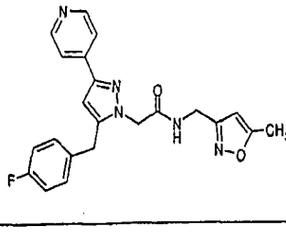
52		1-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-ol	(400 MHz, DICHLOROMETHANE-D2) δ ppm 8.56 (d, 2 H) 7.62 (d, 2 H) 7.14 - 7.23 (m, 2 H) 7.03 (t, 2 H) 6.41 (s, 1 H) 4.11 - 4.19 (m, 1 H) 4.01 - 4.06 (m, 2 H) 3.81 - 3.91 (m, 1 H) 3.71 - 3.75 (m, 1 H) 1.16 (d, 3 H)
53		N-cyclobutyl-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide	(400 MHz, DICHLOROMETHANE-D2) δ ppm 8.59 (d, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.14 - 7.25 (m, 2 H) 7.02 (t, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 5.86 - 6.03 (m, 1 H) 4.68 (s, 2 H) 4.17 - 4.33 (m, 1 H) 4.03 (s, 2 H) 2.14 - 2.33 (m, 2 H) 1.59 - 1.83 (m, 4 H)
54		N-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-ylethyl)-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide	(400 MHz, DICHLOROMETHANE-D2) δ ppm 8.59 (d, 2 H) 7.65 (d, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.02 (t, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 6.30 - 6.36 (m, 1 H) 4.66 (s, 2 H) 3.99 (s, 2 H) 3.26 - 3.32 (m, 4 H) 2.25 - 2.33 (m, 4 H) 2.23 (s, 2 H) 1.26 (s, 6 H)
55		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2-morpholin-4-ylethyl)acetamide	(400 MHz, DICHLOROMETHANE-D2) δ ppm 8.59 (d, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.03 (t, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 6.32 - 6.40 (m, 1 H) 4.73 (s, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 3.30 - 3.38 (m, 4 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 2.32 (t, 2 H) 2.19 - 2.28 (m, 4 H)
56		2-(4-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperazin-1-yl)pyrimidine	(400 MHz, DICHLOROMETHANE-D2) δ ppm 8.55 (d, 2 H) 8.33 (d, 2 H) 7.61 (d, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 2 H) 7.03 (t, 2 H) 6.55 (t, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 4.95 (s, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.80 - 3.89 (m, 4 H) 3.64 - 3.69 (m, 2 H) 3.54 - 3.60 (m, 2 H)
57		N-(2-amino-2-methylpropyl)-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.55 (d, 2 H) 8.48 (t, 1 H) 7.73 - 7.80 (m, 2 H) 7.69 (d, 2 H) 7.30 (t, 2 H) 7.15 (t, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 4.91 - 4.94 (m, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 3.26 (d, 2 H) 1.20 (s, 6 H)
58		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-isopropylacetamide	(400 MHz, DICHLOROMETHANE-D2) δ ppm 8.59 (d, 2 H) 7.65 (d, 2 H) 7.16 - 7.23 (m, 2 H) 7.03 (t, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 5.67 - 5.76 (m, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.90 - 3.98 (m, 1 H) 1.04 (d, 6 H)

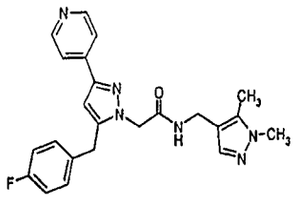
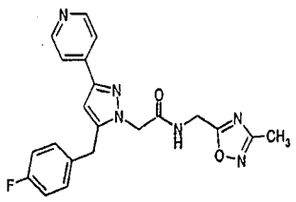
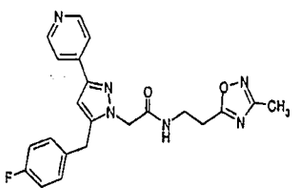
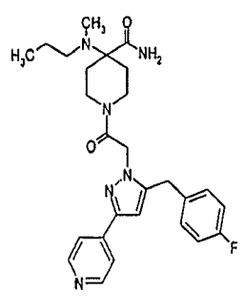
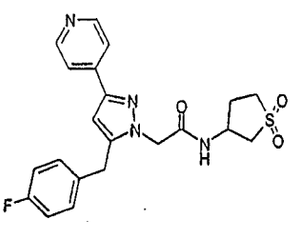
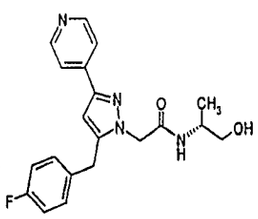
59		4-(5-(4-fluorobenzyl)-1-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]-1H-pyrazol-3-yl)pyridine	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.60 (d, 2 H) 7.63 (d, 2 H) 7.12 - 7.17 (m, 2 H) 7.00 (t, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 4.07 (s, 2 H) 2.36 (s, 3 H)
60		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)acetamide	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.59 (d, 2 H) 7.62 (d, 2 H) 7.15 (t, 2 H) 7.02 (t, 2 H) 6.49 - 6.58 (m, 1 H) 6.42 (s, 1 H) 4.76 (s, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 3.19 (d, 2 H) 1.15 (s, 6 H)
61		1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-4-methylpiperazine	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.58 (d, 2 H) 7.60 (d, 2 H) 7.19 (t, 2 H) 7.02 (t, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 3.60 - 3.66 (m, 2 H) 3.48 - 3.56 (m, 2 H) 2.36 - 2.41 (m, 4 H) 2.30 (s, 3 H)
62		1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperazine	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.58 (2 H, d, J=5.31 Hz) 7.61 (2 H, d, J=5.31 Hz) 7.20 (2 H, dd, J=8.21, 5.43 Hz) 7.03 (2 H, t, J=8.46 Hz) 6.39 (1 H, s) 4.88 (2 H, s) 4.03 (2 H, s) 3.56 - 3.67 (2 H, m) 3.45 - 3.54 (2 H, m) 2.76 - 2.94 (4 H, m)
63		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(2R)-2-hydroxypropyl]acetamide	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.51 (d, 2 H) 7.60 (d, 2 H) 7.11 - 7.20 (m, 2 H) 7.00 (t, 2 H) 6.85 (s, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 4.71 (s, 2 H) 3.99 (s, 2 H) 3.73 - 3.83 (m, 1 H) 3.27 - 3.40 (m, 1 H) 2.90 - 3.01 (m, 1 H) 1.10 (d, 3 H)
64		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(2S)-2-hydroxypropyl]acetamide	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.46 (d, 2 H) 7.58 (d, 2 H) 7.07 - 7.17 (m, 2 H) 6.96 (t, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 3.69 - 3.80 (m, 1 H) 3.26 - 3.33 (m, 1 H) 2.88 - 2.99 (m, 1 H) 1.06 (d, 3 H)

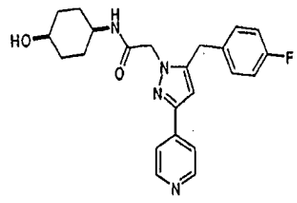
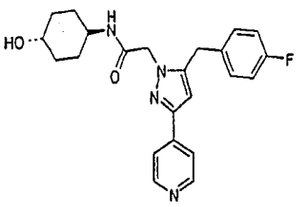
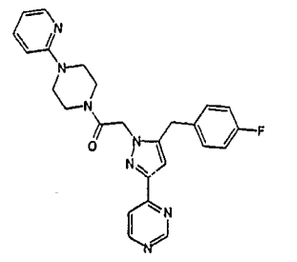
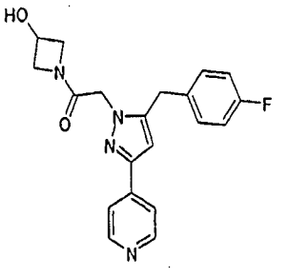
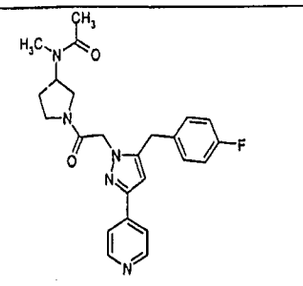
65		(3R)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-amine	(1:1 rotomers, 400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.57 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.53 - 7.69 (2 H, m) 7.20 (2 H, dd, J=8.46, 5.43 Hz) 6.87 - 7.11 (2 H, m) 6.37 (2 H, d, J=1.77 Hz) 4.69 - 4.93 (2 H, m) 4.04 (2 H, s) 3.59 - 3.80 (3 H, m) 3.47 - 3.59 (1 H, m) 3.
66		4-[5-(4-fluorobenzyl)-1-(1-propionylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.57 (d, 2 H) 7.74 (d, 2 H) 7.26 (t, 2 H) 7.16 (t, 2 H) 6.72 (s, 1 H) 5.25 - 5.34 (m, 1 H) 4.32 - 4.45 (m, 2 H) 4.07 - 4.13 (m, 4 H) 2.09 (q, 2 H) 0.97 (t, 3 H)
67		4-(3-{3-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}-3-oxopropyl)morpholine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.60 (d, 2 H) 7.78 (d, 2 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.16 (t, 2 H) 6.76 (s, 1 H) 5.26 - 5.37 (m, 1 H) 4.35 - 4.51 (m, 2 H) 4.18-4.21 (m, 2 H) 4.12 (s, 2 H) 3.67-3.92 (m, 4H) 3.27 - 3.35 (m, 4 H) 2.55 - 2.67 (m, 2 H) 1.08 (t, 2
68		2-({3-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-1-yl}carbonyl)pyrimidine	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.87 (d, 2 H) 8.60 (d, 2 H) 7.68 (d, 2 H) 7.38 (t, 1 H) 7.07 - 7.14 (m, 2 H) 7.03 (t, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 5.05 - 5.13 (m, 1 H) 4.94 - 5.04 (m, 1 H) 4.79 - 4.88 (m, 1 H) 4.65 - 4.73 (m, 1 H) 4.40 - 4.49 (m, 1 H) 4.03 (s
69		5-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazole-3-carboxamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.55 (d, 2 H) 8.23 - 8.28 (m, 1 H) 8.08 - 8.13 (m, 1 H) 7.69 (d, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 2 H) 7.10 (t, 2 H) 6.73 (s, 1 H) 5.93 (s, 2 H) 4.16 (s, 2 H)
70		4-(5-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]methyl}-1,2,4-oxadiazol-3-yl)morpholine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.61 (d, 2 H) 7.81 (d, 2 H) 7.21 - 7.30 (m, 2 H) 7.11 (t, 2 H) 6.81 (S, 1 H) 5.75 (S, 2 H) 4.13 (S, 2 H) 3.59 - 3.65 (m, 4 H) 3.17 - 3.25 (m, 4 H)

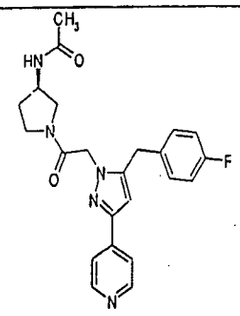
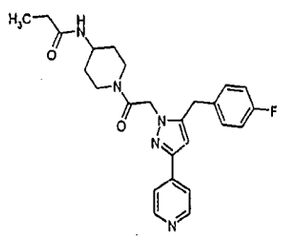
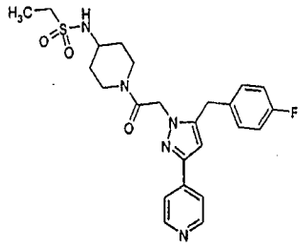
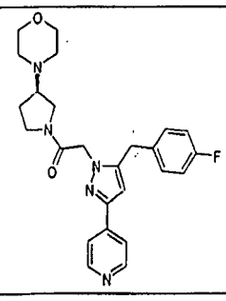
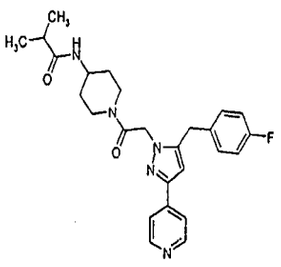
71		N-[2-(acetylamino)-2-methylpropyl]-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.59 (d, 2 H) 8.11 (t, 1 H) 7.82 (d, 2 H) 7.39 (s, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.15 (t, 2 H) 6.60 (s, 1 H) 4.91 (s, 2 H) 4.01 (s, 2 H) 3.36 (d, 2 H) 1.75 (s, 3 H) 1.16 (s, 6 H)
72		(3R)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.53 (d, 2 H) 7.69 (d, 2 H) 7.27 - 7.33 (m, 2 H) 7.14 (t, 2 H) 6.55 (d, 1 H) 5.07 - 5.20 (m, 2 H) 3.92 - 3.97 (m, 3 H) 3.72 - 3.86 (m, 2 H) 3.49 - 3.61 (m, 2 H) 3.35 - 3.46 (m, 2 H) 2.82 (d, 6 H)
73		(3S)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-N,N-dimethylpyrrolidin-3-amine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.54 (d, 2 H) 7.71 (d, 2 H) 7.26 - 7.34 (m, 2 H) 7.15 (t, 2 H) 6.56 (d, 1 H) 5.13 (q, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 3.73 - 3.87 (m, 2 H) 3.63 - 3.73 (m, 1 H) 3.49 - 3.63 (m, 1 H) 3.25 - 3.47 (m, 3 H) 2.83 (d, 6 H)
74		1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-N-methylpyrrolidin-3-amine	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.57 (2 H, d, J=5.56 Hz) 7.61 (2 H, d, J=5.05 Hz) 7.20 (2 H, dd, J=8.34, 5.56 Hz) 7.02 (2 H, t, J=8.46 Hz) 6.36 (1 H, d, J=3.79 Hz) 4.73 - 4.94 (2 H, m) 4.04 (2 H, s) 3.46 - 3.71 (3 H, m) 3.32 - 3.45 (1 H, m) 3.18 - 3
75		[(2R)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-2-yl]methanol	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.56 (d, 2 H) 7.61 (d, 2 H) 7.15 - 7.22 (m, 2 H) 6.97 - 7.08 (m, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 4.81 (q, 2 H) 4.27 - 4.35 (m, 1 H) 4.15 - 4.25 (m, 1 H) 4.07 - 4.16 (m, 1 H) 3.40 (s, 2 H) 3.65 - 3.78 (m, 1 H) 3.51 - 3.64 (m, 2 H)
76		1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-3-ol	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.56 (d, 2 H) 7.60 (d, 2 H) 7.16 - 7.22 (m, 2 H) 7.01 (t, 2 H) 6.36 (d, 1 H) 4.81 - 4.99 (m, 2 H) 4.01 (d, 2 H) 3.73 - 3.92 (m, 2 H) 3.54 - 3.64 (m, 1 H) 3.39 - 3.51 (m, 1 H) 3.18 - 3.37 (m, 1 H) 1.78 - 1.92 (m, 2 H)

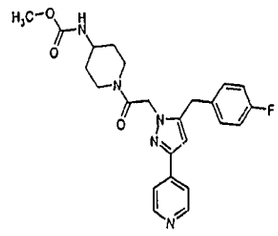
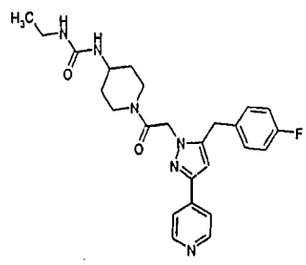
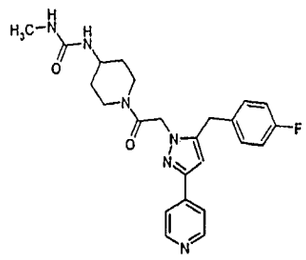
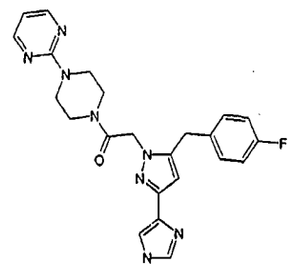
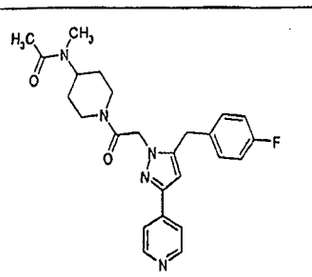
77		[(2S)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-2-yl]methanol	(400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 8.58 (d, 2 H) 7.61 (d, 2 H) 7.14 - 7.22 (m, 2 H) 6.98 - 7.07 (m, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 4.81 (q, 2 H) 4.25 - 4.31 (m, 1 H) 4.17 - 4.24 (m, 1 H) 4.03 (s, 2 H) 3.69 - 3.78 (m, 1 H) 3.51 - 3.62 (m, 2 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H)
78		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(2-pyrazin-2-ylethyl)acetamide	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8.39 - 8.46 (m, 3 H) 8.34 - 8.38 (m, 1 H) 8.27 - 8.31 (m, 1 H) 7.67 (d, 2 H) 7.12 - 7.18 (m, 2 H) 6.94 (t, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 3.91 (s, 2 H) 3.49 (t, 2 H) 2.89 (t, 2 H)
79		N-[(1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide	(500 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 8.99 (1 H, s) 8.67 (2 H, s) 7.97 (2 H, s) 7.70 (1 H, d, J=1.37 Hz) 7.61 (1 H, s) 7.20 - 7.35 (2 H, m) 7.12 (2 H, t, J=8.79 Hz) 6.70 (1 H, s) 4.98 (2 H, s) 4.60 (2 H, d, J=5.49 Hz) 4.11 (2 H, q, J=7.42 Hz) 3.98 (2 H
80		N-[(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide	(500 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 8.88 (1 H, s) 8.67 (2 H, s) 8.03 (2 H, s) 7.27 (2 H, dd, J=8.10, 5.91 Hz) 7.12 (2 H, t, J=8.65 Hz) 6.69 (1 H, s) 4.94 (2 H, s) 4.38 (2 H, d, J=5.77 Hz) 3.99 (2 H, s) 2.87 (2 H, q, J=7.51 Hz) 1.21 (3 H, t, J=7.69 Hz
81		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(5-fluoropyrimidin-2-yl)methyl]acetamide	(500 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 8.81 (2 H, s) 8.70 (2 H, d, J=5.49 Hz) 8.08 (2 H, s) 7.27 (2 H, dd, J=8.38, 5.63 Hz) 7.11 (2 H, t, J=8.65 Hz) 6.72 (1 H, s) 4.99 (2 H, s) 4.49 (2 H, d, J=5.77 Hz) 4.02 (2 H, s)
82		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(1-methyl-2-pyrazin-2-ylethyl)acetamide	(500 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 8.70 (2 H, d, J=6.04 Hz) 8.49 (2 H, d, J=10.16 Hz) 8.40 (1 H, d, J=2.20 Hz) 8.23 (1 H, d, J=8.24 Hz) 8.07 (2 H, s) 7.18 - 7.26 (2 H, m) 7.12 (2 H, t, J=8.79 Hz) 6.69 (1 H, s) 4.69 - 4.85 (2 H, m) 4.12 - 4.22 (1 H,

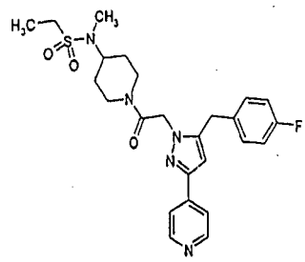
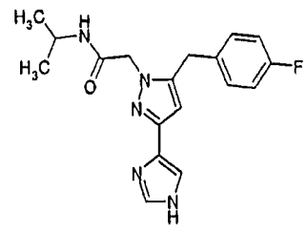
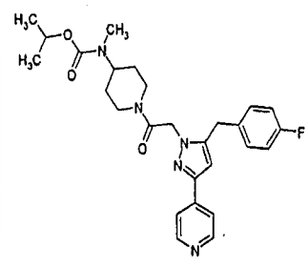
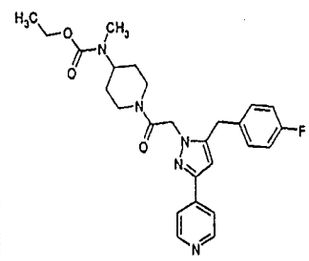
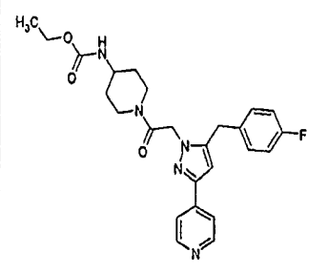
83		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-N-methylacetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (d, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.24 - 7.34 (m, 2 H) 7.15 (t, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 5.21 (s, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 4.56 (dd, 1 H) 4.05 - 4.15 (m, 0.5 H) 3.93 (d, 2 H) 3.60 - 3.72 (m, 0.5 H) 3.33 - 3.42 (m, 1 H) 2.83 (s, 2 H) 2.67 (s
84		(1R,2S)-2-({[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}amino)cyclopentanecarboxamide	(500 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 8.67 (2 H, s) 8.05 (2 H, s) 7.85 - 8.00 (1 H, m) 7.27 (2 H, dd, J=8.52, 5.49 Hz) 7.16 - 7.23 (1 H, m) 7.12 (2 H, t, J=8.65 Hz) 6.71 (2 H, s) 4.64 - 4.96 (2 H, m) 4.21 (1 H, d, J=7.69 Hz) 3.83 - 4.05 (2 H, m) 2.62 -
85		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)ethyl]acetamide	(500 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 8.69 (2 H, s) 8.41 - 8.56 (1 H, m) 8.07 (2 H, s) 7.54 (1 H, s) 7.21 - 7.38 (3 H, m) 7.12 (2 H, t, J=8.79 Hz) 6.71 (1 H, s) 4.71 - 4.94 (3 H, m) 4.00 (2 H, s) 3.73 (3 H, s) 1.32 (3 H, d, J=7.14 Hz)
86		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(3-methylisoxazol-5-yl)methyl]acetamide	(500 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 8.83 (1 H, s) 8.65 (2 H, s) 7.98 (2 H, s) 7.20 - 7.40 (2 H, m) 7.12 (2 H, t, J=8.93 Hz) 6.67 (1 H, s) 6.16 (1 H, s) 4.86 - 5.09 (2 H, m) 4.37 (2 H, d, J=5.77 Hz) 3.99 (3 H, s) 2.14 (2 H, s)
87		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]acetamide	(500 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 8.91 - 9.09 (1 H, m) 8.67 (2 H, s) 7.98 (2 H, s) 7.60 (1 H, s) 7.56 (1 H, s) 7.25 (2 H, dd, J=7.83, 5.91 Hz) 7.12 (2 H, t, J=8.79 Hz) 6.70 (1 H, s) 4.99 (2 H, s) 4.58 (2 H, d, J=5.49 Hz) 3.98 (2 H, s) 3.75 (3 H, s)
88		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(5-methylisoxazol-3-yl)methyl]acetamide	(500 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 8.71 - 8.84 (1 H, m) 8.66 (2 H, s) 8.01 (2 H, s) 7.27 (2 H, dd, J=8.24, 5.77 Hz) 7.12 (2 H, t, J=8.65 Hz) 6.69 (1 H, s) 6.08 (1 H, s) 4.92 (2 H, s) 4.26 (2 H, d, J=6.04 Hz) 4.00 (2 H, s) 2.32 (3 H, s)

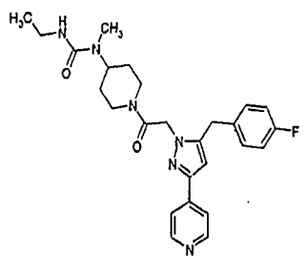
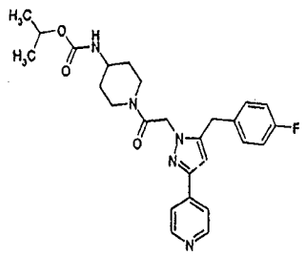
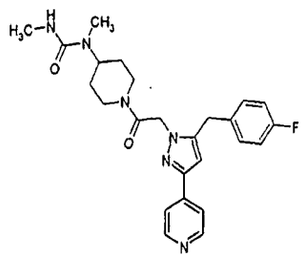
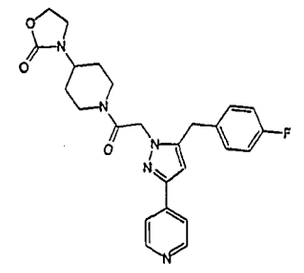
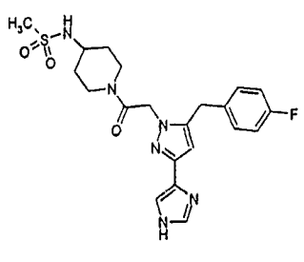
89		N-[(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.50 (d, 2 H) 8.37 (t, 1 H) 7.65 (d, 2 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 7.13 (t, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 4.79 (s, 2 H) 4.06 (d, 2 H) 3.99 (s, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 2.18 (s, 3 H)
90		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.99 (t, 1 H) 8.53 (d, 2 H) 7.67 (d, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.15 (t, 2 H) 6.52 (s, 1 H) 4.96 (s, 2 H) 4.57 (d, 2 H) 4.02 (s, 2 H) 2.31 (s, 3 H)
91		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)ethyl]acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.50 (d, 2 H) 8.33 (t, 1 H) 7.63 (d, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 2 H) 7.14 (t, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 4.78 (s, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 3.48 (q, 2 H) 3.03 (t, 2 H) 2.26 (s, 3 H)
92		1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-4-[methyl(propyl)amino]piperidine-4-carboxamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.54 (d, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.25 - 7.34 (m, 2 H) 7.09 - 7.18 (m, 3 H) 7.06 (s, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 5.18 (q, 2 H) 3.95 (s, 2 H) 3.72 - 3.85 (m, 1 H) 3.63 - 3.73 (m, 1 H) 3.03-3.08 (m, 1H) 3.19 - 3.30 (m, 1 H) 2.23 - 2.32 (m,
93		N-(1,1-dioxidotetrahydro-3-thienyl)-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.67 (d, 1 H) 8.52 (d, 2 H) 7.66 (d, 2 H) 7.26 - 7.34 (m, 2 H) 7.14 (t, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 4.85 (q, 2 H) 4.40 - 4.50 (m, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 3.36 - 3.46 (m, 1 H) 3.23 - 3.28 (m, 1 H) 3.10 - 3.21 (m, 1 H) 2.88 - 2.95 (m, 1 H
94		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (d, 2 H) 8.02 (d, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.15 (t, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 4.82 (s, 2 H) 4.74 (t, 1 H) 4.01 (s, 2 H) 3.73 - 3.81 (m, 1 H) 3.32 - 3.40 (m, 1 H) 3.23 - 3.30 (m, 1 H) 1.05 (d, 3 H)

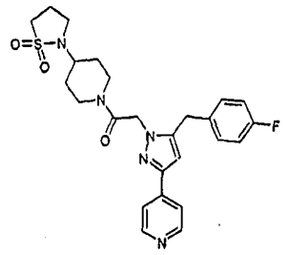
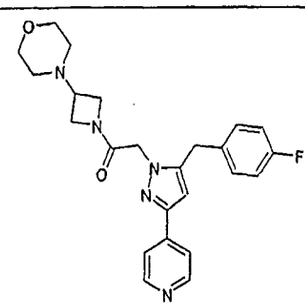
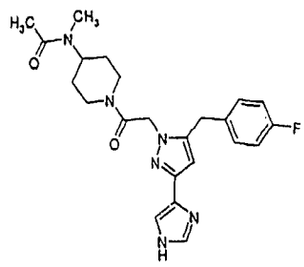
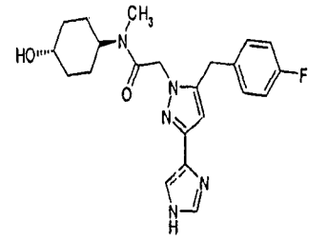
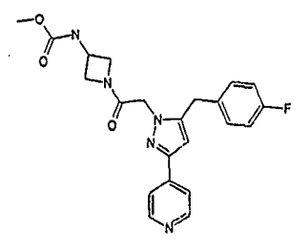
95		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(cis-4-hydroxycyclohexyl)acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.51 (d, 2 H) 8.10 (d, 1 H) 7.66 (d, 2 H) 7.26 - 7.34 (m, 2 H) 7.14 (t, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 4.83 (s, 2 H) 4.42 (d, 1 H) 4.00 (s, 2 H) 3.62 - 3.68 (m, 1 H) 3.54 - 3.62 (m, 1 H) 1.52 - 1.64 (m, 4 H) 1.42 - 1.51 (m, 4 H)
96		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.51 (d, 2 H) 8.07 (d, 1 H) 7.65 (d, 2 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.15 (t, 2 H) 6.50 (s, 1 H) 4.78 (s, 2 H) 4.53 (d, 1 H) 4.00 (s, 2 H) 3.42 - 3.51 (m, 1 H) 1.73 - 1.83 (m, 4 H) 1.16 - 1.23 (m, 4 H)
97		4-{5-(4-fluorobenzyl)-1-[2-oxo-2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}pyrimidine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9.09 (d, 1 H) 8.73 (d, 1 H) 8.12 (dd, 1 H) 7.82 (dd, 1 H) 7.52 - 7.58 (m, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 2 H) 7.14 (t, 2 H) 6.86 (d, 1 H) 6.62-6.65 (m, 1 H) 6.52 (s, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 3.97 (s, 2 H) 3.58 - 3.64 (m, 4 H) 3.47 - 3.55
98		1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-ol	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.53 (d, 2 H) 7.67 (d, 2 H) 7.31 (t, 2 H) 7.17 (t, 2 H) 6.53 (s, 1 H) 5.77 (d, 1 H) 4.90 - 4.93 (m, 2 H) 4.43 - 4.51 (m, 1 H) 4.24 - 4.32 (m, 1 H) 4.02 - 4.09 (m, 1 H) 3.97 (s, 2 H) 3.84 - 3.91 (m, 1 H) 3.56 - 3.65 (m, 1 H
99		N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl)-N-methylacetamide	400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.61 (d, 2 H) 7.82 (d, 2 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 7.15 (t, 2 H) 6.57 - 6.64 (m, 1 H) 5.05 - 5.19 (m, 2 H) 4.00 (s, 2 H) 3.64 - 3.83 (m, 1 H) 3.32 - 3.59 (m, 3 H) 3.10 - 3.29 (m, 2 H) 2.67 - 2.92 (m, 3 H) 1.99-2.06 (d, 1 H)

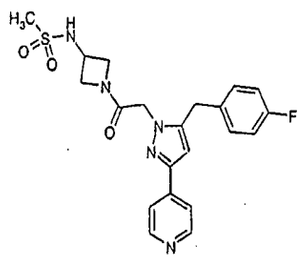
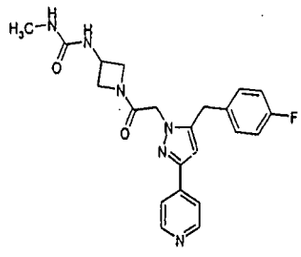
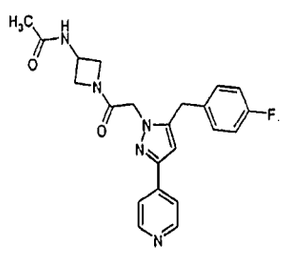
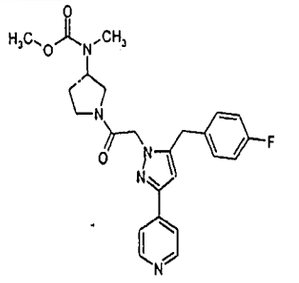
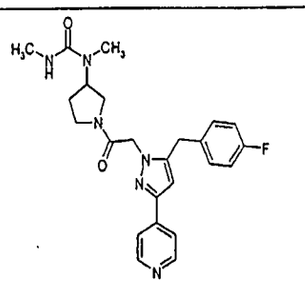
100		N-[(3R)-1-(2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl]acetamide	(1:1 rotomers, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, J=6.06 Hz) 8.15 (0.5 H, d, J=6.82 Hz) 8.11 (0.5 H, d, J=6.57 Hz) 7.66 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.26 - 7.35 (2 H, m) 7.10 - 7.20 (2 H, m) 6.48 - 6.53 (1 H, m) 4.96 - 5.15 (2 H, m) 4.25 - 4.36 (0.5 H)
101		N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)propanamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.76 (1 H, d, J=7.58 Hz) 7.60 - 7.69 (2 H, m) 7.30 (2 H, dd, J=8.59, 5.56 Hz) 7.15 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.52 (1 H, s) 5.06 - 5.33 (2 H, m) 4.12 (1 H, d, J=13.14 Hz) 3.93 (2 H, s) 3.71 - 3.88 (2 H, m
102		N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)ethanesulfonamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.44 - 8.59 (2 H, m) 7.61 - 7.69 (2 H, m) 7.26 - 7.32 (2 H, m) 7.23 (1 H, d, J=6.82 Hz) 7.09 - 7.19 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.10 - 5.29 (2 H, m) 4.11 (1 H, d, J=13.64 Hz) 3.93 (2 H, s) 3.83 (1 H, d, J=14.15 Hz) 3.32 - 3.44
103		4-[(3R)-1-({5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl]morpholine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.57 (2 H, d, J=5.05 Hz) 7.75 (2 H, d, J=4.55 Hz) 7.31 (2 H, dd, J=8.46, 5.68 Hz) 7.15 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.58 (1 H, d, J=3.28 Hz) 5.03 - 5.24 (2 H, m) 3.87 - 4.01 (3 H, m) 2.77 - 3.85 (12 H, m) 1.84 - 2.41 (2 H, m)
104		N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-2-methylpropanamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.45 - 8.64 (2 H, m) 7.71 (1 H, d, J=7.58 Hz) 7.58 - 7.68 (2 H, m) 7.30 (2 H, dd, J=8.59, 5.56 Hz) 7.06 - 7.20 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.07 - 5.38 (2 H, m) 4.13 (1 H, d, J=13.64 Hz) 3.93 (2 H, s) 3.69 - 3.88 (2 H, m) 3.16 (

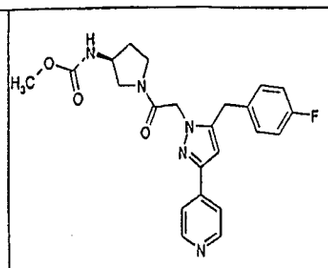
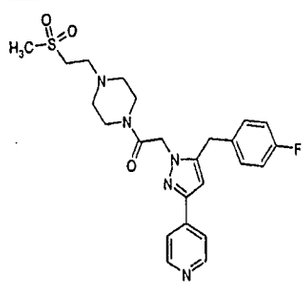
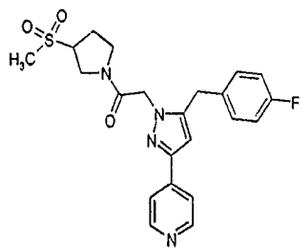
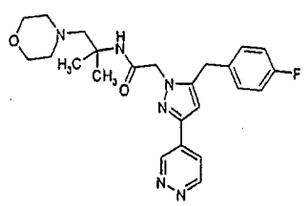
105		methyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)carbamate	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.50 - 8.57 (2 H, m) 7.61 - 7.70 (2 H, m) 7.21 - 7.37 (3 H, m) 7.05 - 7.20 (2 H, m) 6.51 (1 H, s) 5.01 - 5.27 (2 H, m) 4.11 (1 H, d, J=13.14 Hz) 3.93 (2 H, s) 3.83 (1 H, d, J=13.39 Hz) 3.45 - 3.61 (4 H, m) 3.15 (1 H, t, J=
106		1-ethyl-3-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)urea	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.39 - 8.62 (2 H, m) 7.60 - 7.69 (2 H, m) 7.22 - 7.38 (2 H, m) 7.04 - 7.19 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.85 (1 H, d, J=7.83 Hz) 5.70 (1 H, t, J=5.56 Hz) 5.05 - 5.31 (2 H, m) 4.02 - 4.15 (1 H, m) 3.94 (2 H, s) 3.79 (1 H, d, J=13
107		1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-3-methylurea	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.44 - 8.56 (2 H, m) 7.59 - 7.72 (2 H, m) 7.22 - 7.35 (2 H, m) 7.09 - 7.19 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.92 (1 H, d, J=7.83 Hz) 5.63 (1 H, q, J=4.46 Hz) 5.18 (2 H, q, J=16.93 Hz) 4.08 (1 H, d, J=13.14 Hz) 3.94 (2 H, s) 3.80 (1
108		2-(4-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperazin-1-yl)pyrimidine	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8.844 (d, 1H), 8.397 (d, 2 H), 7.704 (s, 1 H), 7.295 (m, 2 H), 7.057 (m, 2 H), 6.706 (m, 1 H), 6.372 (s, 1 H), 5.303 (s, 2 H), 4.072 (s, 2 H), 3.905 (dd, 4 H), 3.671 (m, 4 H).
109		N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylacetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.63 - 7.69 (2 H, m) 7.30 (2 H, dd, J=8.46, 5.68 Hz) 7.15 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.52 (1 H, s) 5.08 - 5.37 (2 H, m) 4.33 - 4.61 (1.5 H, m) 3.79 - 3.98 (3.5 H, m) 3.02 - 3.23 (1 H, m) 2.53 - 2.84 (4 H,

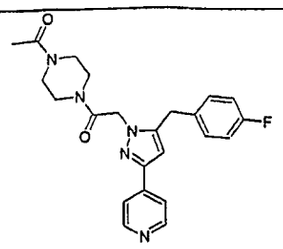
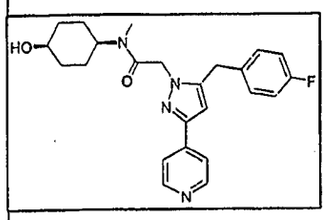
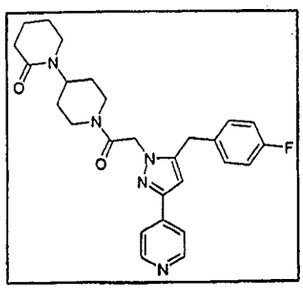
110		N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylethanesulfonamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.46 - 8.61 (2 H, m) 7.60 - 7.74 (2 H, m) 7.25 - 7.36 (2 H, m) 7.06 - 7.19 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.08 - 5.28 (2 H, m) 4.38 (1 H, d, J=12.88 Hz) 3.90 - 3.99 (3 H, m) 3.67 - 3.87 (1 H, m) 3.01 - 3.20 (3 H, m) 2.56 - 2.73 (4
111		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-isopropylacetamide	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8.840 (d, 1H), 7.739 (d, 1 H), 7.296 (m, 2H), 7.087 (m, 2 H), 6.358 (s, 1 H), 4.808 (s, 2 H), 4.043 (s, 2 H), 3.981 (m, 1 H), 1.154 (d, 6 H).
112		isopropyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methylcarbamate	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.48 - 8.63 (2 H, m) 7.56 - 7.70 (2 H, m) 7.23 - 7.36 (2 H, m) 7.02 - 7.19 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.03 - 5.32 (2 H, m) 4.67 - 4.86 (1 H, m) 4.38 (1 H, d, J=13.39 Hz) 3.86 - 4.15 (4 H, m) 3.03 - 3.16 (1 H, m) 2.68 (3 H, s)
113		ethyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methylcarbamate	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.45 - 8.63 (2 H, m) 7.59 - 7.73 (2 H, m) 7.30 (2 H, dd, J=8.46, 5.68 Hz) 7.04 - 7.20 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.12 - 5.28 (2 H, m) 4.36 (1 H, s) 3.88 - 4.14 (6 H, m) 3.03 - 3.22 (1 H, m) 2.70 (3 H, s) 2.61 (1 H, t, J=11.49
114		ethyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)carbamate	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.54 - 7.74 (2 H, m) 7.29 (2 H, dd, J=8.46, 5.68 Hz) 7.23 (1 H, d, J=7.58 Hz) 7.08 - 7.19 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.06 - 5.33 (2 H, m) 4.05 - 4.18 (1 H, m) 3.90 - 4.04 (4 H, m) 3.83 (1 H, d, J=13.64

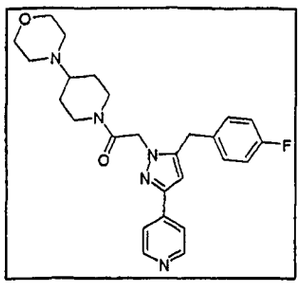
115		3-ethyl-1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1-methylurea	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8:52 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.66 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.30 (2 H, dd, J=8.46, 5.68 Hz) 7.15 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.52 (1 H, s) 6.24 (1 H, t, J=5.31 Hz) 4.93 - 5.31 (2 H, m) 4.37 (1 H, d, J=12.63 Hz) 4.08 - 4.27 (1 H, m) 3.80 - 3
116		isopropyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)carbamate	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, J=4.55 Hz) 7.57 - 7.71 (2 H, m) 7.23 - 7.36 (2 H, m) 7.05 - 7.21 (3 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.05 - 5.30 (2 H, m) 4.59 - 4.88 (1 H, m) 4.02 - 4.23 (1 H, m) 3.93 (2 H, s) 3.83 (1 H, d, J=13.39 Hz) 3.43 - 3.63 (1 H,
117		1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1,3-dimethylurea	
118		3-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1,3-oxazolidin-2-one	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.58 - 7.74 (2 H, m) 7.30 (2 H, dd, J=8.46, 5.68 Hz) 7.15 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.53 (1 H, s) 5.10 - 5.34 (2 H, m) 4.37 (1 H, d, J=13.39 Hz) 4.25 (2 H, t, J=8.21 Hz) 3.90 - 4.00 (3 H, m) 3.66 - 3.83
119		N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8.852 (d, 1H), 7.716 (d, 1 H), 7.301 (m, 2 H), 7.089 (m, 2 H), 6.354 (s, 1 H), 5.150 (d, 2 H), 4.228 (d, 1 H), 3.992 (s, 2 H), 3.950 (d, 1 H), 3.519 (m, 1 H), 3.297 (m, 1 H), 2.984 (m, 4 H), 2.024 (m, 2 H), 1.600 (m, 2 H).

120		4-[1-{2-[4-(1,1-dioxidoisothiazolidin-2-yl)piperidin-1-yl]-2-oxoethyl}-5-(4-fluorobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl]pyridine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.49 - 8.58 (2 H, m) 7.63 - 7.69 (2 H, m) 7.24 - 7.35 (2 H, m) 7.08 - 7.18 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.09 - 5.27 (2 H, m) 4.26 (1 H, d, J=14.40 Hz) 3.86 - 3.97 (3 H, m) 3.45 - 3.60 (1 H, m) 3.09 - 3.25 (5 H, m) 2.67 - 2.79 (1
121		4-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)morpholine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.49 - 8.59 (2 H, m) 7.66 (2 H, dd, J=4.55, 1.52 Hz) 7.31 (2 H, dd, J=8.59, 5.81 Hz) 7.15 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.55 (1 H, s) 4.93 (2 H, s) 4.14 (1 H, t, J=8.08 Hz) 3.96 - 4.04 (3 H, m) 3.81 - 3.91 (1 H, m) 3.72 (1 H, dd, J=
122		N-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-N-methylacetamide	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8.862 (s, 1H), 7.725 (s, 1 H), 7.318 (m, 2 H), 7.094 (m, 2 H), 6.368 (s, 1 H), 5.263 (m, 2 H), 4.580(m, 2 H), 4.021 (s, 3 H), 3.299 (m, 12 H), 2.942 (s, 2 H), 2.775 (m, 2 H), 2.188 (s, 3 H), 1.792-1.569 (m, 4 H).
123		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]-N-(trans-4-hydroxycyclohexyl)-N-methylacetamide	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8.867 (s, 1H), 7.734 (m, 1 H), 7.301 (m 2 H), 7.082 (m, 2 H), 6.346 (s, 1 H), 5.185 (s, 1 H), 5.096 (s, 1 H), 4.249 (m, 0.5 H), 4.002 (m, 2 H), 3.712 (m, 1.5 H), 2.961 (s, 2H), 2.863 (s, 1 H), 2.026 (m, 2 H), 1.786-1.357 (m,
124		methyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)carbamate	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.47 - 8.63 (2 H, m) 7.88 (1 H, d, J=5.56 Hz) 7.66 (2 H, dd, J=4.67, 1.39 Hz) 7.24 - 7.38 (2 H, m) 7.16 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.53 (1 H, s) 4.91 (2 H, s) 4.23 - 4.44 (2 H, m) 4.05 - 4.15 (1 H, m) 3.97 (3 H, s) 3.68 - 3.82 (1

125		N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)methanesulfonamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.53 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.91 (1 H, s) 7.52 - 7.72 (2 H, m) 7.31 (2 H, dd, J=8.46, 5.68 Hz) 7.16 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.53 (1 H, s) 4.93 (2 H, s) 4.42 (1 H, t, J=7.83 Hz) 4.11 - 4.30 (2 H, m) 4.05 (1 H, dd, J=8.84, 4.55 Hz)
126		1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)-3-methylurea	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, J=6.06 Hz) 7.60 - 7.75 (2 H, m) 7.31 (2 H, dd, J=8.46, 5.68 Hz) 7.16 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.60 (1 H, d, J=7.07 Hz) 6.53 (1 H, s) 5.90 (1 H, q, J=4.46 Hz) 4.91 (2 H, s) 4.25 - 4.51 (2 H, m) 4.07 (1 H, t, J=8.72
127		N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}azetidin-3-yl)acetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.40 - 8.61 (3 H, m) 7.59 - 7.74 (2 H, m) 7.26 - 7.38 (2 H, m) 7.06 - 7.21 (2 H, m) 6.54 (1 H, s) 4.92 (2 H, s) 4.37 - 4.51 (1 H, m) 4.34 (1 H, t, J=8.34 Hz) 4.04 - 4.20 (1 H, m) 3.98 (2 H, s) 3.92 (1 H, dd, J=8.72, 5.18 H
128		methyl (1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl)methylcarbamate	(1:1 rotomers, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.54 (2 H, d, J=5.81 Hz) 7.63 - 7.76 (2 H, m) 7.33 (2 H, dd, J=8.46, 5.68 Hz) 7.09 - 7.22 (2 H, m) 6.54 (1 H, d, J=3.79 Hz) 5.00 - 5.27 (2 H, m) 4.68 - 4.82 (0.5 H, m) 4.50 - 4.67 (0.5 H, m) 3.98 (2 H, s) 3.6
129		1-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl)-1,3-dimethylurea	(1:1 rotomers, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2 H, d, J=5.81 Hz) 7.58 - 7.72 (2 H, m) 7.26 - 7.39 (2 H, m) 7.15 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.49 - 6.58 (1 H, m) 6.25 - 6.40 (1 H, m) 4.99 - 5.23 (2 H, m) 4.82 - 4.96 (0.5 H, m) 4.69 - 4.82 (0.5 H, m) 3.96 (2

130		methyl [(3S)-1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}pyrrolidin-3-yl]carbamate	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.58 - 2.27 (m, 2 H) 3.22 (dd, J=11.58, 3.27 Hz, 0.8 H) 3.27 - 3.45 (m, 2 H) 3.44 - 3.56 (m, 1 H) 3.51 - 3.68 (m, 3.6 H) 3.67 - 3.81 (m, J=9.82, 6.04 Hz, 0.6 H) 3.97 (s, 2 H) 4.08 (dd, 1 H) 4.94 - 5.20 (m, 2 H) 6.52 (s, 1
131		1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-4-[2-(methylsulfonyl)ethyl] piperazine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.40 - 8.68 (2 H, m) 7.58 - 7.69 (2 H, m) 7.24 - 7.35 (2 H, m) 7.06 - 7.19 (2 H, m) 6.53 (1 H, s) 5.19 (2 H, s) 3.94 (2 H, s) 3.45 - 3.52 (2 H, m) 3.37 - 3.45 (2 H, m) 3.26 - 3.35 (4 H, m) 3.04 (3 H, s) 2.69 - 2.80 (2 H, m
132		4-[5-(4-fluorobenzyl)-1-{2-[3-(methylsulfonyl)pyrrolidin-1-yl]-2-oxoethyl}-1H-pyrazol-3-yl]pyridine	(1:1 rotomers, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.43 - 8.57 (2 H, m) 7.64 - 7.71 (2 H, m) 7.31 (2 H, dd, J=7.71, 5.94 Hz) 7.14 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.53 (1 H, s) 5.08 - 5.26 (2 H, m) 3.91 - 4.16 (4 H, m) 3.57 - 3.78 2 H, m) 3.36 - 3.54 (1 H, m) 3.09 (1.5 H,
133		N-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-ylethyl)-2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridazin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetamide	(400 MHz, MeOD) δ ppm 9.693 (s, 1 H), 9.288 (d, 1H), 8.323 (d, 1 H), 7.336 (m, 21 H), 7.099 (m, 2 H), 6.801 (s, 1 H), 5.003 (s, 2 H), 4.110 (s, 2 H), 3.894 (m, 4 H), 3.522 (m, 4 H), 3.298 (m, 2 H), 1.526 (s, 6 H).

134		1-acetyl-4-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperazine	(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.59 (d, J=6.04 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=6.29 Hz, 2 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 7.03 (t, J=8.56 Hz, 2 H), 6.40 (s, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 4.03 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.53 - 3.65 (m, 4 H), 3.48 (br. s., 4 H)
135		2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]-N-(cis-4-hydroxycyclohexyl)-N-methylacetamide	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.61 (2 H, d, J=6.32 Hz) 7.81 - 7.90 (2 H, m) 7.31 (2 H, dd, J=8.34, 5.56 Hz) 7.16 (2 H, t, J=8.84 Hz) 6.61 (1 H, s) 6.20 (2 H, s) 5.24 (1 H, s) 5.17 (1 H, s) 4.11 - 4.21 (1 H, m) 3.96 (2 H, d, J=6.82 Hz) 3.76 - 3.86 (2 H, m) 3.61 - 3.74 (1 H, m) 2.89 (1.5 H, s) 2.72 (1.5 H, s) 1.67 - 2.00 (4 H, m) 1.35 - 1.61 (3 H, m) 1.23 (2 H, d, J=10.36 Hz)
136		1'-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}-1,4'-bipiperidin-2-one	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.45 - 8.59 (2 H, m) 7.58 - 7.73 (2 H, m) 7.24 - 7.38 (2 H, m) 7.04 - 7.22 (2 H, m) 6.53 (1 H, s) 5.18 (2 H, q, J=16.93 Hz) 4.45 - 4.59 (1 H, m) 4.38 (1 H, d, J=12.63 Hz) 3.88 - 3.98 (3 H, m) 3.03 - 3.18 (3 H, m) 2.54 - 2.68 (1 H, m) 2.23 (2 H, t, J=6.32 Hz) 1.59 - 1.77 (5 H, m) 1.45 - 1.57 (3 H, m)

137		4-(1-{[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)morpholine	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.44 - 8.65 (2 H, m) 7.60 - 7.71 (2 H, m) 7.29 (2 H, dd, J=8.59, 5.56 Hz) 7.05 - 7.20 (2 H, m) 6.52 (1 H, s) 5.04 - 5.26 (2 H, m) 4.24 (1 H, d, J=13.39 Hz) 3.94 (2 H, s) 3.89 (1 H, d, J=13.14 Hz) 3.51 - 3.64 (4 H, m) 3.04 (1 H, t, J=11.87 Hz) 2.62 (1 H, t, J=11.49 Hz) 2.33 - 2.47 (5 H, m) 1.78 (2 H, t, J=12.25 Hz) 1.32 - 1.48 (1 H, m) 1.09 - 1.30 (1 H, m)

Example 138: In vitro activity data for Examples 1 to 137

1. **Determination of compound K_{iapp}**

A determination of the K_{iapp} of the compounds of the invention against recombinant CYP3A4 enzyme was performed as follows. The assay was performed in a 100mM sodium phosphate buffer pH 7.0, 5 mM TCEP and containing 2 % dimethylformamide (final concentration) upon addition of substrate and inhibitor. A typical reaction for the determination of K_{iapp} values was carried at room temperature in a solid black Costar u-bottom 96-well polypropylene plate. In each well, recombinant CYP3A4 enzyme (5.5 nM or 8 nM, final concentration depending on the commercial source of the enzyme) was pre-incubated in the presence of the inhibitor for at least 30 minutes in the assay buffer. When pre-incubation was completed (~ 30 min), the reaction was initiated by adding NADPH (200 uM, final concentration), and 7-benzyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin (BFC) (5 uM, final concentration). The oxidation of the coumarin substrate was recorded by a 96-well plate reader POLARstar (BMG LABTECH, Offenburg, Germany).

The initial reaction velocities were measured during the first 5 min of the reaction when the release of the fluorescent product is linear with time, in the absence and in the presence of various concentrations of inhibitors. For non-partial & partial inhibitors, the K_{iapp} values were determined by using the equation for tight-binding inhibitor developed by Morrison, JF (Morrison JF. *Biochim Biophys Acta*. 1969, 185: 269-86) and by Szedlaseck SE et al. (Szedlascek, S.E., Ostafe, V., Serban, M., and Vlad, M.O. Biochem. J. 1988, 254:311-312), respectively.

The fluorescent substrate BFC was purchased from Sigma (St Louis, MO). Two commercial sources of recombinant enzymes were used in this study: recombinant CYP3A4 - b5 enzyme (Baculosomes®) was purchased from Invitrogen (Carlsbad, CA) and the recombinant CYP3A4 + b5 enzyme (Supersomes®) was purchased from BD Biosciences (Woburn, MA).

2. **Determination of IC_{50} against CYP3A4 by measurement of inhibition of testosterone metabolism**

This assay was performed using a standard 96 well plate design. IC50 values are calculated from the percent inhibition determined for each test compound at 6 concentrations (for example: 750, 250, 83.3, 27.8, 9.3 and 3.1 nM). The incubation substrate mix contains 25 µM testosterone, 0.1 mg/mL human liver microsomes, 1 mM NADPH, and potassium phosphate buffer (100 mM, pH 7.4). Quantitation of metabolite peak area ratio against an internal standard is determined by LC-MS/MS analysis. The production of 6-β-OH-testosterone from testosterone metabolism is determined after incubation for eight minutes by comparison to a standard curve generated for the metabolite

Samples were analyzed in the MRM mode using a Sciex API 3000 mass spectrometer (Applied Biosystems, Foster City, CA) with a Paradigm MS4 binary pump (Michrom BioResources Inc., Auburn, CA) and a LEAP CTC PAL autosampler (LEAP Technologies, Carrboro, NC). A Phenomenex Synergi, 4 µ, Polar-RP, 10 X 2.0 mm column (Phenomenex, Torrance, CA) was used for separation with a mobile phase composition of: 0.1% formic acid in water (A) and: 0.1% formic acid in methanol (B). The following gradient was used:

Time (minutes)	*%B*	*Flow rate (mL/min)*
0.0	0	0.8
0.1	95	0.8
0.55	95	0.8
0.6	0	0.8

The sample injection volume was 10 µL and flow was split post-column with 0.4 mL/min going to the mass spectrometer. Analysis was performed using the following API 3000 mass spectrometer settings:

Instrument settings

Ionization Method	ESI, positive
Interface	Turbo-ionspray
Desolvation Temperature (TEM)	450°C
Ionspray Voltage (IS)	5000
Curtain Gas (CUR)	15
Nebulizer (NEB)	10
Collision Gas (CAD)	6
Entrance Potential (EP)	10

Compound		Transition (m/z)	DP	FP	CE	CXP	Ret. Time (min)
6-OH-Testosterone	Analyte	305.4>269.2	56	170	21	18	0.44

3. Determination of IC_{50} against CYP3A4 by measurement of inhibition of midazolam metabolism

This assay was performed using a standard 96 well plate design. IC50s are calculated from the percent inhibition determined for each test compound at 6 concentrations (for example: 750, 250, 83.3, 27.8, 9.3 and 3.1 nM). The incubation substrate mix contains 2 µM midazolam, 0.1 mg/mL human liver microsomes, 1 mM NADPH, and potassium phosphate buffer (100 mM, pH 7.4). Quantitation of metabolite peak area ratio against internal standard is determined by LC-MS/MS analysis. The production of 1-hydroxymidazolam from midazolam metabolism is determined after incubation for eight minutes by comparison to a standard curve generated for the metabolite.

Samples were analyzed in the MRM mode using a Sciex API 3000 mass spectrometer (Applied Biosystems, Foster City, CA) with a Paradigm MS4 binary pump (Michrom BioResources Inc., Auburn, CA) and a LEAP CTC PAL autosampler (LEAP Technologies, Carrboro, NC). A Phenomenex Synergi, 4 µ, Polar-RP, 10 X 2.0 mm column (Phenomenex, Torrance, CA) was used for separation with a mobile phase composition of: 0.1% formic acid in water (A) and: 0.1% formic acid in methanol (B). The following gradient was used:

Time (minutes)	%B	Flow rate (mL/min)
0.0	0	0.8
0.1	95	0.8
0.55	95	0.8
0.6	0	0.8

The sample injection volume was 10 µL and flow was split post-column with 0.4 mL/min going to the mass spectrometer. Analysis was performed using the following API 3000 mass spectrometer settings:

Instrument settings

Ionization Method	ESI, positive
Interface	Turbo-ionspray
Desolvation Temperature (TEM)	450°C
Ionspray Voltage (IS)	5000
Curtain Gas (CUR)	15
Nebulizer (NEB)	10
Collision Gas (CAD)	6

Entrance Potential (EP)	10

Compound		Transition (m/z)	DP	FP	CE	CXP	Ret. time
1-hydroxymidazolam	Analyte	342.2>203.1	46	130	29	18	0.44

Example No.	IC50, µM (HLM, testosterone)	IC50, µM (HLM, midazolam)	Kiapp, µM (Baculosomes®, BFC)	Kiapp, µM (Supersomes®, BFC)
1	<0.0220	0.077	0.0557	0.0064
2	0.956		0.13	
3	0.077	0.094	0.533	
4	0.057	0.023	0.0211	0.0061
5	0.033	0.01	0.085	
6	0.024	0.0218	0.0237	0.0118
7	0.105	0.073	0.196	0.033
8	0.273	0.114	0.547	
9	0.056		0.202	
10	0.033	0.013	0.0297	
11	0.012	<0.00300	0.00841	
12	0.009	<0.00300	0.00701	
13	0.009	<0.00346	0.0111	
14	0.015	0.013	0.0236	
15	0.013	0.009	0.0222	
16	0.016	0.00707	0.0369	0.0139
17	0.035	0.0115	0.0667	0.0231
18	0.018		0.0706	
19	0.033	0.0138	0.128	0.0057
20	0.251	0.228	0.0365	
22	0.072	0.084	0.166	
23	0.218	0.375	0.159	
24	0.047	0.027	0.0772	
25	<0.0120	0.045	0.0568	
26				
27	0.021	0.086	0.12	
28	0.0305	0.0792	0.608	
29	0.054		0.159	
30	0.446	0.773	0.646	
31	0.0225	0.0466	0.105	
32	0.015	0.061	0.12	
40	>0.750	0.446	>1.00	
50	0.168	0.132	0.729	0.389
51	0.0225	0.0466	0.105	
52	0.056	0.071	0.175	
53	0.095	0.028	0.034	
54	<0.0120	<0.0120	0.0085	
55	<0.0120	0.044	0.101	
56	<0.0120	<0.0120	0.0303	
57	0.062	0.064	0.124	
58	0.027	0.043	0.103	
59	0.0665	0.0944	0.142	
60	0.032	0.02	0.0765	
61	0.038	0.016	0.134	
62	0.111	0.047	0.604	
63	0.048	0.04	0.178	
64	0.032	0.028	0.185	
65	0.134	0.059	0.673	
66	0.072	0.084	0.166	
67	0.052	0.042	0.074	
68	0.081	0.091	0.137	

69	0.0203	0.0555	0.18	
70	<0.0120	0.019	0.0238	
71	0.035	0.034	0.0599	0.0237
72	0.026	0.026	0.226	
73	0.0435	0.018	0.211	0.0339
74	0.114	0.046	0.19	
75	0.0215	0.0175	0.118	
76	0.0333	<0.0184	0.117	
77	0.0545	0.0511	0.166	
78	0.04		0.0834	
79	0.019	0.016	0.052	
80	0.065	0.064	0.0516	
81	0.068	0.063	0.124	
82	0.025	0.023	0.109	
83	0.0235	0.015	0.0458	
84	0.041	0.021	0.156	
85	0.028	0.031	0.0843	
86	0.013	0.018	0.0571	
87	0.019	0.019	0.108	
88	0.016	0.024	0.0753	
89	0.015	0.016	0.0728	
90	0.012	0.019	0.0773	
91	0.018	0.019	0.112	
92	0.015	0.007	0.0241	
93	0.007	0.014	0.0134	0.0039
94	0.022		0.112	
95	<0.0210	<0.0120	0.0871	0.0059
96	<0.0225	<0.0130	0.0227	
97	<0.0120	0.045	0.232	
98	0.082	0.108	0.378	
99	0.064	0.032	0.248	0.0178
100	0.0845	0.044	0.298	0.0225
101	0.035	0.0105	0.158	
102	0.023	0.012	0.107	
103	0.068	0.025	0.106	
104	0.046		0.106	
105	0.036		0.055	
106	0.023		0.0782	
107	0.029		0.165	
108	0.241		0.0881	
109	0.036		0.0643	
110	0.016		0.0158	
111	0.714	0.223	0.838	
112	0.009	0.006	0.002	
113	0.011	0.009	0.00676	
114	0.019	0.01	0.0227	
115	0.015	0.004	0.0338	
116	0.008	<0.00300	0.0141	
117	0.018	0.011	0.0702	
118	0.013	0.00837	0.0442	0.0065
119	>0.750	0.167	0.314	0.166
120	0.027	0.017	0.003	0.0068
121	0.088	0.045	0.0978	0.0136
122	>0.750	0.62	0.482	0.178
123	0.554	0.397	0.459	0.167
124	0.032	0.025	0.123	0.0147
125	0.027	0.022	0.0666	0.00884
126	0.059	0.034	0.196	0.031
127	0.08	0.041	0.141	0.0191
128	0.026	0.022	0.0488	0.00507
129	0.066	0.022	0.312	0.017
130	0.032	0.015	0.0276	0.00618

131	0.037	0.0139	0.0111	0.00283
132	0.04	0.023	0.0996	0.0716
133	0.044	0.083	0.21	0.174
134	0.051	0.0169	0.131	0.0168
135	0.021	0.00867	0.108	0.0358
136	0.023	<0.00833	0.0291	0.0119
137	0.031	0.0101	0.0129	0.0036

Example 139: Acquisition of Powder X-Ray Diffraction (PXRD) Data:

Powder X-ray diffraction data was obtained on a Bruker D8 Discover Powder X-ray Diffractometer with a GADDS detector. The X-ray source was Cu, the volatage was 40KV and the current was 40mA. Typically, about 3 to 4 mg of a sample compound was packed evenly into a circle with a diameter of about 0.2 inch on a nickel plate. The acquisition time was 2 minutes with XY-oscillation.

Example 140: Acquisition of Differential Scanning Calorimetry (DSC) Data:

Differential scanning calorimetry data was obtained on a DSC-1000 from TA Instruments using a hermetic pan with a pinhole and at a scanning rate of 10 °C per minute. Typically, about 1 to 2 mg of a sample compound was used.

Example 141: N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide

N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide (200 mg) was added to EtOAc and the mixture was heated until the solid was mostly dissolved. Norit was added and the resulting mixture was gently heated and then filtered. The resulting solution was concentrated, a small amount of hexanes were added, and the solution was allowed to cool to room temperature. The resulting white solid was collected, washed with 30% EtOAc/hexanes, and dried under vacuum at 60 °C and about 12 Torr.

PXRD Peak data:

Angle (2-Theta °)	d value (Angstrom)
7.25	12.19
14.36	6.16
15.33	5.77
16.09	5.50
17.99	4.93
18.71	4.74
19.59	4.53
20.67	4.29
21.17	4.19
22.27	3.99
23.66	3.76
24.52	3.63
25.14	3.54
26.36	3.38

28.47	3.13
29.83	2.99
31.05	2.88

Example 142: Hydrate form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide

N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide (51 mg, 0.11 mmol) of was dissolved in a mixture of isopropyl alcohol (4 mL) and 1,4-Dioxane (4 mL). To the resulting solution was added 1N methanesulfonic acid (121 µL, 0.12mmol). The resulting clear mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then was cooled and stirred for an additional 2 hours. The resulting solid was filtered, providing about 57 mg of a hydrate form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide that was dried in a vacuum oven overnight at 40 °C.

PXRD Peak data:

Angle (2-Theta °)	d value (Angstrom)
9.47	9.33
11.45	7.72
15.03	5.89
16.85	5.26
17.80	4.98
19.46	4.56
21.70	4.09
25.13	3.54
26.24	3.39
28.86	3.09

Example 143: Anhydrous form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide

The hydrate form of a mesylate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide (from Example 141) was slurried in toluene at 90 °C for 2 hours. The resulting solid was collected by filtration and dried under vacuum at 40 °C to provide a solid.

PXRD Peak data:

Angle (2-Theta °)	d value (Angstrom)
6.51	13.56
10.50	8.42
12.88	6.87
13.75	6.44
16.51	5.36

17.05	5.20
18.78	4.72
20.15	4.40
21.33	4.16
22.35	3.97
23.65	3.76
25.32	3.51
26.27	3.39
27.71	3.22
30.50	2.93
33.57	2.67
34.56	2.59
35.44	2.53

Example 144: A phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide

A crystalline form of a phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide was prepared by dissolving N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide (197 mg) in acetonitrile (10 mL) that was warmed to 65 °C. The resulting solution was allowed to cool to room temperature and 2M phosphoric acid (210 µL) was added, which caused a precipitate to form. The resulting mixture was stirred at 65 °C for 30 min, cooled to room temperature, and the resulting white solid was collected by vacuum filtration (235 mg (wet)). The solid was dried in vacuum oven at 60 °C, slurried in toluene at 90 °C overnight, filtered, and dried in a vacuum oven at 60 °C to provide an anhydrous phosphate salt of N-(1-{2-[5-(4-fluorobenzyl)-3-pyridin-4-yl-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)methanesulfonamide.

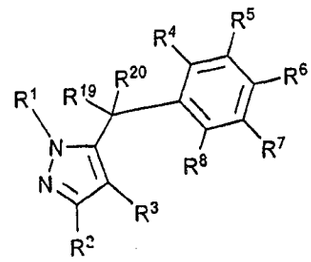
PXRD Peak data:

Angle (2-Theta °)	d value (Angstrom)
11.21	7.89
13.31	6.64
15.76	5.62
16.88	5.25
17.69	5.01
18.33	4.84
18.81	4.71
19.43	4.57
20.68	4.29
21.97	4.04
22.47	3.95
23.34	3.81
23.81	3.73
24.75	3.59
25.97	3.43
26.76	3.33
27.17	3.28

28.19	3.16
29.01	3.08
31.94	2.80
33.97	2.64
35.67	2.51
37.14	2.42

We claim:

1. A compound of formula (I),



(I)

wherein:

R^1 is C_1-C_8 alkyl, $-(CR^9R^{10})_tR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{13}R^{14})$, $-(CR^9R^{10})_t$-(3-10 membered heterocyclyl)-R^{11}, or $-(CR^9R^{10})_t$-(5-9 membered heteroaryl)-R^{11};

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl, wherein said C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl groups are optionally substituted with one or more R^{15} groups; or

R^{13} and R^{14}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3-10 membered heterocyclyl group, optionally substituted with one or more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl,

5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

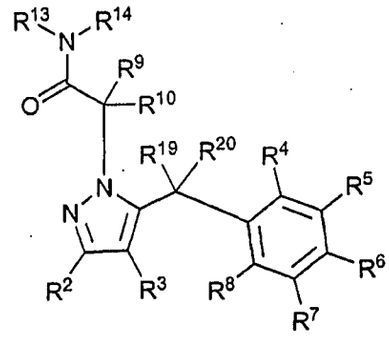
each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl, wherein said C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl groups are optionally substituted with one or more R^{15} groups, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

3. A compound according to claim 1, wherein R^{13} and R^{14}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3-10 membered heterocyclyl group, optionally substituted with one or more R^{15} groups, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

4. A compound of formula (IIa),



(IIa)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, -$(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$, and -$C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8

cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl, wherein said C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl groups are optionally substituted with one or more R^{15} groups; or

R^{13} and R^{14}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3-10 membered heterocyclyl group, optionally substituted with one or more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

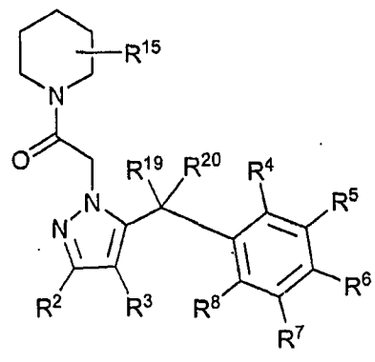
each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

5. A compound according to claim 4, wherein R^{13} and R^{14} are independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl, wherein said C_1-C_8 alkyl and C_3-C_8 cycloalkyl groups are optionally substituted with one or more R^{15} groups, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

6. A compound according to claim 4, wherein R^{13} and R^{14}, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 3-10 membered heterocyclyl group, optionally substituted with one or more R^{15} groups, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

7. A compound of formula (IIb),



(IIb)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

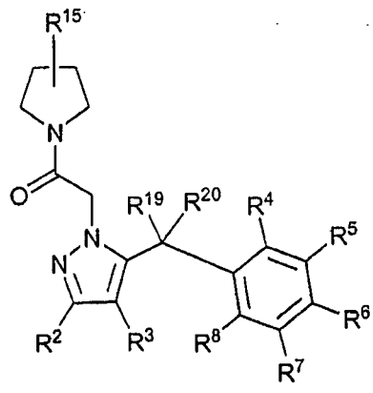
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

8. A compound of formula (IIc),



(IIc)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, -$(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$, and -$C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), -$(CR^9R^{10})_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CR^9R^{10})_t$(C_6-C_{10} aryl), -$(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$ -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_t$(halo), -$(CR^9R^{10})_t$-$OR^{16}$, and -$(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

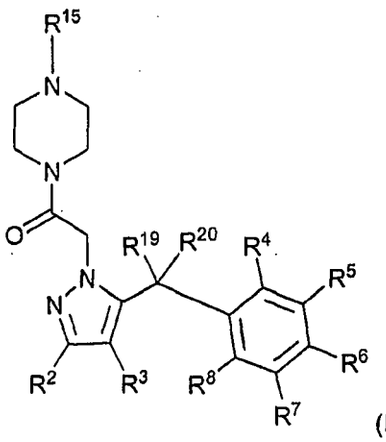
each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_t$(C_3-C_8 cycloalkyl), -$(CH_2)_t$(C_6-C_{10} aryl), –$(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), -$(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, -OCH_3, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

9. A compound of formula (IId),



(IId)

wherein:

R^2 is 5-9 membered heteroaryl, optionally substituted with one or more R^{11} groups;

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, and R^8 are each independently selected from hydrogen, halo, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$, and $-C(O)_2R^9$;

each R^9 and R^{10} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl;

each R^{11} and R^{12} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, 5-9 membered heteroaryl, -CN, halo, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, and $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, wherein each of said C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, 3-10 membered heterocyclyl, and 5-9 membered heteroaryl groups is optionally substituted with one more R^{15} groups;

each R^{15} is independently selected from $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(3-10 membered heterocyclyl), $-(CR^9R^{10})_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CR^9R^{10})_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CR^9R^{10})_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halo), $-(CR^9R^{10})_t$-OR^{16}, and $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, wherein each said 3-10 membered heterocyclyl, C_3-C_8 cycloalkyl, 5-9 membered heteroaryl, and C_6-C_{10} aryl is optionally substituted with one or more R^{16} groups;

each R^{16}, R^{17}, and R^{18} is independently selected from hydrogen, C_1-C_8 alkyl, $-(CH_2)_t(C_3$-C_8 cycloalkyl), $-(CH_2)_t(C_6$-C_{10} aryl), $-(CH_2)_t$(5-9 membered heteroaryl), $-(CH_2)_t$(3-10 membered heterocyclyl), halo, $-OCH_3$, and -OH;

R^{19} and R^{20} are independently selected from hydrogen and C_1-C_8 alkyl; and

each t is independently selected from 0, 1, 2, 3, and 4; or

a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

10. A compound according to any one of claims 1 to 9, wherein R^2 is selected from pyridyl, pyrazolyll, pyrimidinyl, and imidazolyl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

11. A compound according to claim 10, wherein R^2 is selected from 2-pyridinyl, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl, 4-pyrazolyl, 3-pyrimidinyl, and 4-imidazolyl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

12. A compound according to claim 11, wherein R^2 is 4-pyridinyl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

13. A compound according to any one of claims 1 to 12, wherein R^3 is hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

14. A compound according to any one of claims 1 to 13, wherein R^{19} and R^{20} are hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

15. A pharmaceutical composition, comprising an effective amount of at least one compound according to any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

16. A method of inhibiting the metabolism in a mammal of a first compound that is metabolized by cytochrome P450, comprising administering to said mammal said first compound and an effective amount of a second compound, wherein said second compound is selected from those according to any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

17. A method of improving the pharmacokinetics in a mammal of a first compound, comprising administering to said mammal said first compound and an effective amount of a second compound, wherein said second compound is selected from those according to any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

18. Use of a first compound and a second compound in the preparation of a medicament for the treatment of HIV infection in an HIV-infected mammal, wherein said first compound is selected from those according to any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and said second compound is an anti-HIV compound.

19. Use of a first compound and a second compound in the preparation of a medicament for improving the pharmacokinetics of said second compound in a mammal, wherein said first compound is selected from those according to any one of claims 1 to 14, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and said second compound is metabolized by cytochrome P450.

20. Use of a first compound in the preparation of a medicament for improving the pharmacokinetics in a mammal of a second compound, wherein said first compound is selected from those according to any one of claims 1 to 14, and said second compound is metabolized by cytochrome P450.

FIG. 1

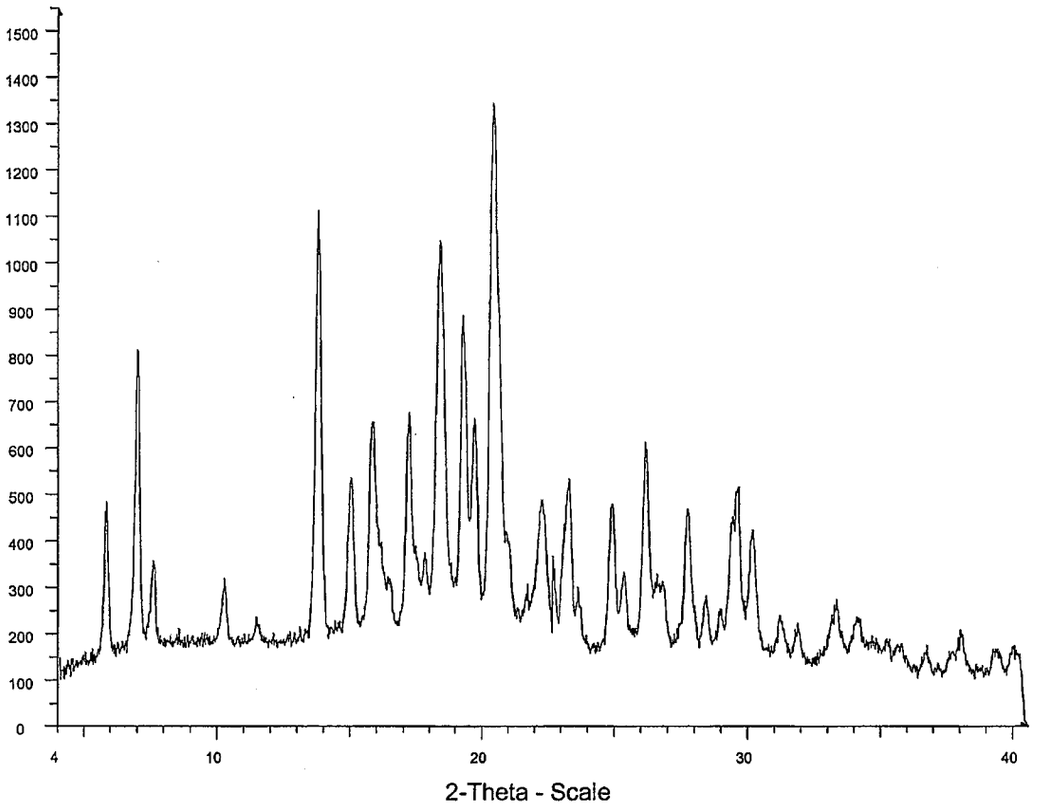

1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
2-Theta - Scale

FIG. 2

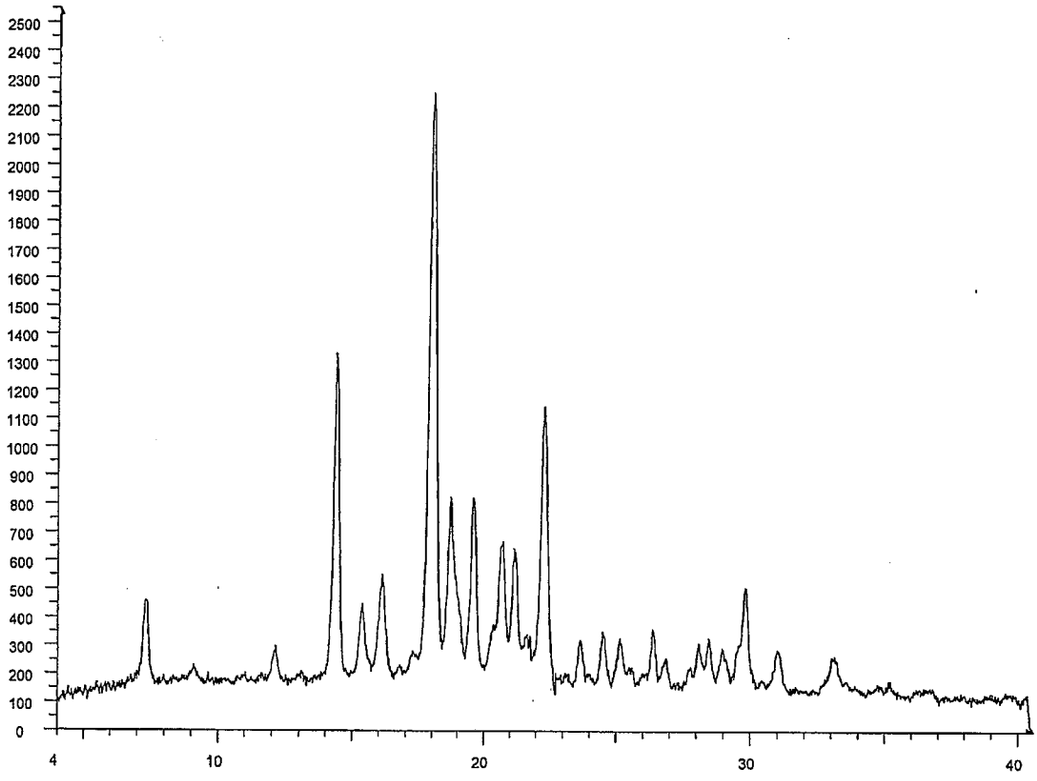

2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
2-Theta - Scale

FIG. 3

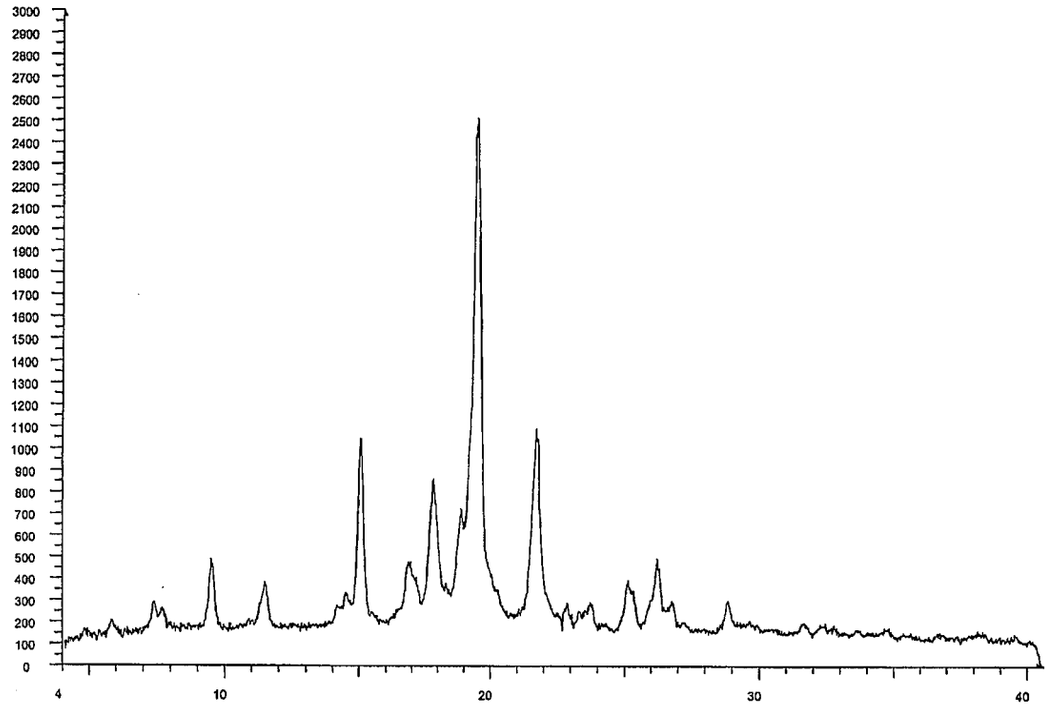

3000
2900
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
2-Theta - Scale

FIG. 4

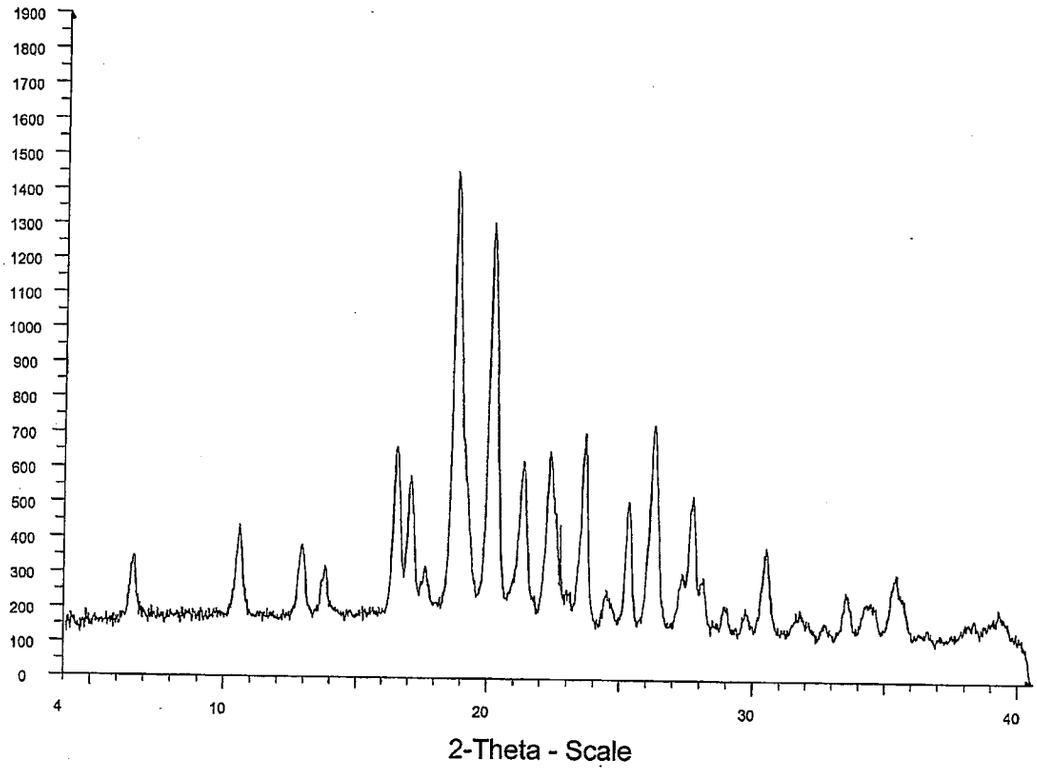
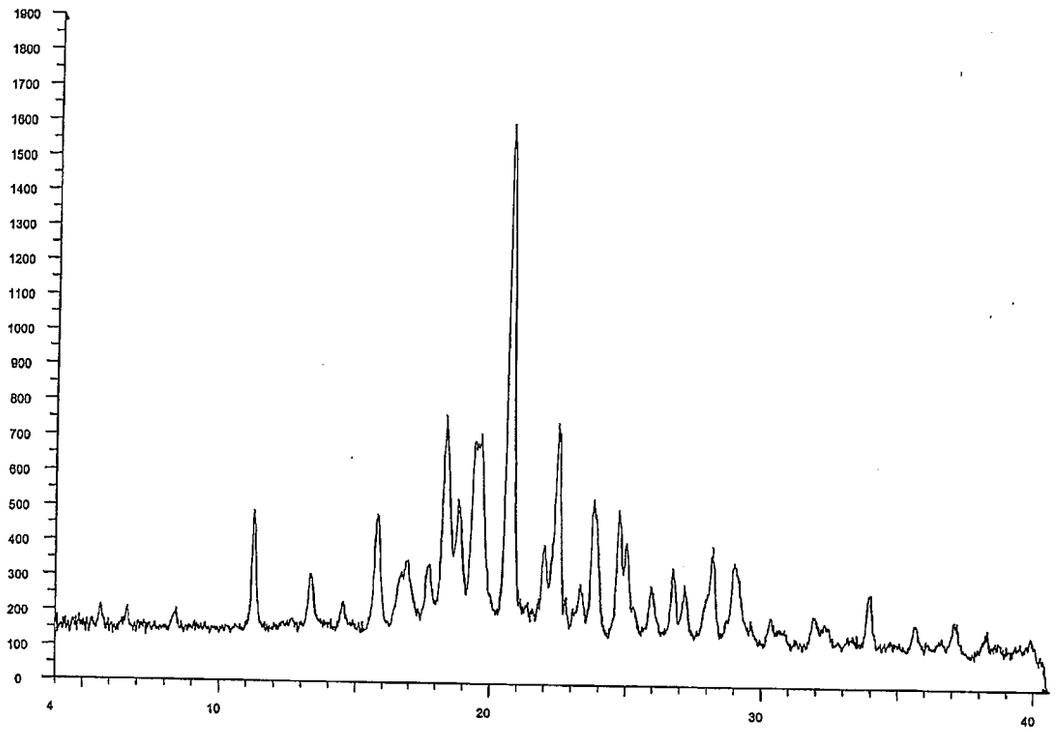

1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
2-Theta - Scale

FIG. 5


1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
2-Theta - Scale

Derivados de Pirazol como inhibidores de la citocromo oxidasa P450.

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de Estados Unidos nº 60/806.596, presentada el 5 de julio de 2006, solicitud de Estados Unidos nº 60/910.988, presentada el 10 de abril de 2007, y solicitud de Estados Unidos nº 60/941.808, presentada el 4 de junio de 2007, todas las cuales se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

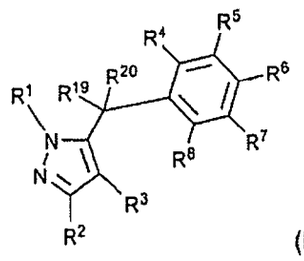
El sistema enzimático de citocromos P450 (CYP450) es responsable de la biotransformación de fármacos de activos a metabolitos inactivos que el cuerpo excreta fácilmente. Además, el rápido metabolismo de algunos fármacos por el sistema enzimático CYP450 puede alterar notablemente su perfil farmacocinético (PK) y puede dar como resultado niveles subterapéuticos de esos fármacos en el plasma a lo largo del tiempo. En el campo de la terapia antiinfecciosa, tal como el tratamiento de infecciones víricas tales como las infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), dichos niveles subterapéuticos de fármaco en el plasma pueden conducir a un aumento de la resistencia del virus.

El ritonavir (RTV) es un inhibidor de proteasas (IP) del VIH comercializado, que por su capacidad para inhibir la enzima citocromo P450 3A4, también se usa para "reforzar" la exposición farmacéutica de muchos antirretrovirales coadministrados. Sin embargo, RTV se asocia con efectos secundarios gastrointestinales y metabólicos clínicamente significativos incluidos náuseas, émesis, diarrea y dislipidemia. La administración de dosis bajas de un compuesto con una potente actividad antivírica también puede

contribuir a la selección de cepas del VIH resistentes a fármacos. Un inhibidor de CYP3A4 nuevo capaz de reforzar antivíricos de forma tan eficaz como el RTV, pero que carezca de actividad antivírica y efectos secundarios significativos, ofrecería ventajas importantes y valor terapéutico al tratamiento de los que padecen la infección por el virus VIH. La presente invención describe compuestos que son útiles en la inhibición del sistema enzimático CYP450 y se pueden usar para reforzar la exposición farmacocinética de los fármacos coadministrados, incluidos los antirretrovirales. También describen formulaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, procedimientos para prepararlos y procedimientos para usarlos.

RESUMEN

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I),



(I)

en la que,

R^1 es alquilo C_1-C_8, $-(CR^9R^{10})_tR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{13}R^{14})$, $-(CR^9R^{10})_t$-(heterociclil de 3-10 miembros)-R^{11} o $-(CR^9R^{10})_t$(heteroaril de 5-9 miembros)-R^{11};

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente

de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$ y -$C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, y -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

R^{13} y R^{14} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8, en los que dichos grupos alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{15}; o

R^{13} y R^{14}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), -$(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), -$(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$,

$-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})tOR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos grupos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17}, y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

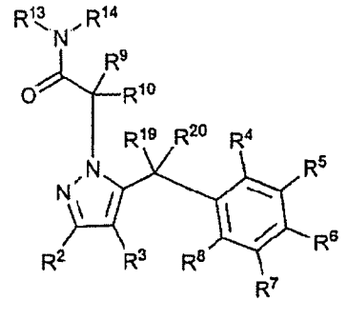
cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R^{13} y R^{14} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8, en el que dichos grupos alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{15}.

En otra realización más se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15}.

Una realización adicional proporciona compuestos de fórmula (IIa),



(IIa)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$ y -$C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

R^{13} y R^{14} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8, en los que dichos grupos alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo

C_3-C_8 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{15}; o

R^{13} y R^{14}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$, y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

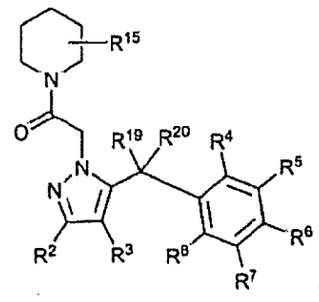
una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Se proporcionan además compuestos de fórmula (IIa), en la que R^{13} y R^{14} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y

cicloalquilo C_3-C_8, en el que dichos grupos alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{15}.

Otra realización proporciona compuestos de fórmula (IIa), en la que R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15}.

Además en el presente documento se proporcionan compuestos de fórmula (IIb),



(IIb)

en la que

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$ y $-C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno,

alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros, y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$, y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan en el presente documento compuestos de

fórmula (IIb), en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$ y -$C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), -$(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), -$(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_t$(halógeno),

$-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Además se proporcionan compuestos de fórmula (IIb), en la que:

R^2 es piridilo, pirazolilo, pirimidinilo e imidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno;

R^9 es halógeno;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula (IIb), en la que:

R^2 es piridilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno;

R^9 es halógeno;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno,

alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

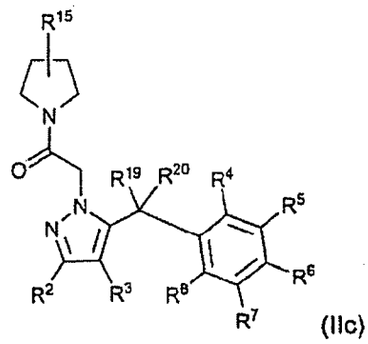
cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula (IIc),



(IIc)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$ y -$C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8),

$-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

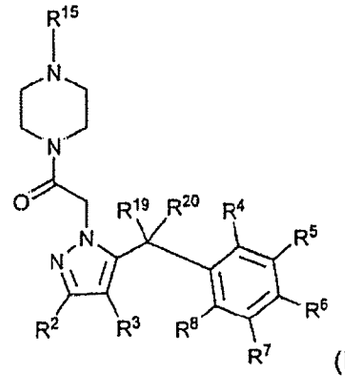
cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula (IId),



(IId)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$ y $-C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo

de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{16};

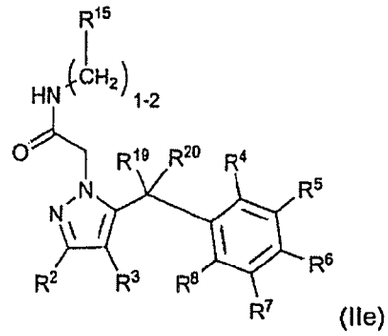
cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), -$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), -$(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, -OCH_3 y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional proporciona compuestos de fórmula (IIe),



(IIe)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$ y -$C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno,

alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

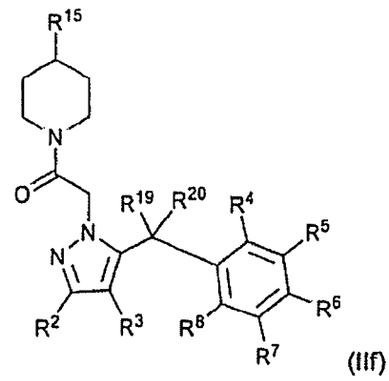
cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además se proporcionan en el presente documento, compuestos de fórmula (IIf),



(IIf)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$ y $-C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8,

cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan en el presente documento compuestos de fórmula (IIf), en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$ y $-C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), -$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), -$(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, -OCH_3 y -OH;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Además se proporcionan compuestos de fórmula (IIf), en la que:

R^2 es piridilo, pirazolilo, pirimidinilo e imidazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno;

R^9 es halógeno;

cada R^9 y R^{10} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de -$(CR^9R^{10})_tR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), -$(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}),

$-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula (IIf), en la que:

R^2 es piridilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno;

R^9 es halógeno;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

R^{15} se selecciona de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10

miembros), -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), -$(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), -$(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, -$(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, -$(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, -$(CR^9R^{10})_t$(halógeno), -$(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ y -$(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

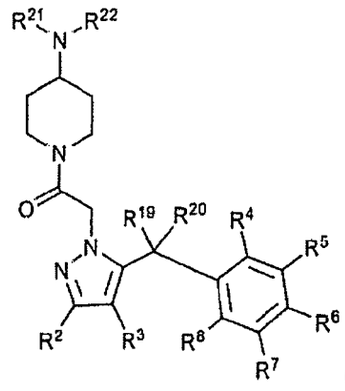
cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), -$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), -$(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, -OCH_3 y -OH;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Además se proporcionan en el presente documento, compuestos de fórmula (IIg),



(IIg)

en la que:

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{19} y R^{20} son como se definen para los compuestos de fórmula (IIb);

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8;

R^{22} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)R^{23}$, $-C(O)_2R^{23}$, $-S(O)R^{23}$, $-S(O)_2R^{23}$, $-S(O)N(R^{23}R^{24})$, $-S(O)_2N(R^{23}R^{24})$ y $-C(O)N(R^{23}R^{24})$; y

cada R^{23} y R^{24} se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización más se proporcionan compuestos de fórmula (IIg), en la que:

R^2 es piridilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno;

R^6 es halógeno;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno;

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8;

R^{22} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)R^{23}$, $-C(O)_2R^{23}$, $-S(O)R^{23}$,

$-S(O)_2R^{23}$, $-S(O)N(R^{23}R^{24})$, $-S(O)_2N(R^{23}R^{24})$ y $-C(O)N(R^{23}R^{24})$; y

cada R^{23} y R^{24} se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional proporciona compuestos de fórmula (IIg), en la que:

R^2 es piridilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno;

R^6 es flúor;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno;

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_1-C_8;

R^{22} se selecciona de hidrógeno, $-C(O)R^{23}$, $-C(O)_2R^{23}$, $-S(O)R^{23}$, $-S(O)_2R^{23}$, $-S(O)N(R^{23}R^{24})$, $-S(O)_2N(R^{23}R^{24})$ y $-C(O)N(R^{23}R^{24})$; y

cada R^{23} y R^{24} se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional proporciona compuestos de fórmula (IIg), en la que:

R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{19} y R^{20} son como se definen para los compuestos de fórmula (IIb); y

R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otra realización proporciona compuestos de fórmula (IIg), en la que:

R^2 es piridilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno;

R^6 es halógeno;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno; y

R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otra realización proporciona compuestos de fórmula (IIg), en la que:

R^2 es piridilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno;

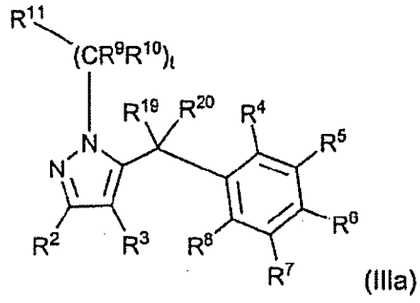
R^6 es flúor;

R^{19} y R^{20} son hidrógeno; y

R^{21} y R^{22} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más se proporcionan compuestos de fórmula (IIIa),



(IIIa)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$ y $-C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-

C_{10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{16};

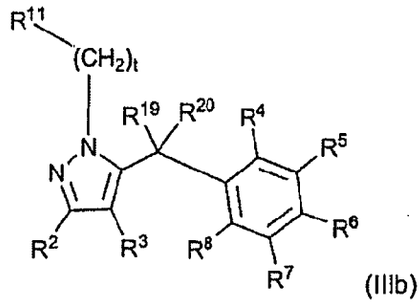
cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), -$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), -$(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, -OCH_3 y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otra realización más proporciona compuestos de fórmula (IIIb),



(IIIb)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$ y -$C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y

heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

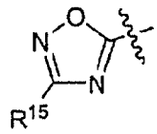
R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

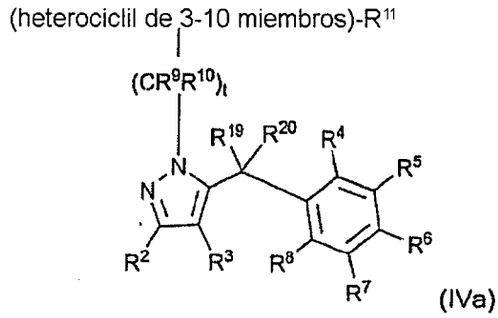
una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otra realización proporciona compuestos de fórmula (IIIb), en la que R^{11} es heteroarilo de 5-9 miembros, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15}. En una realización, en los compuestos de fórmula (IIIb), R^{11} es heteroarilo de 5 miembros, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15}.

Una realización adicional proporciona compuestos de fórmula (IIIb), en la que R^{11} es



En otra realización se proporcionan compuestos de fórmula (IVa),



(IVa)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$ y $-C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

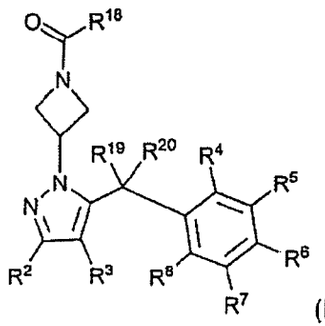
cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo

C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Otra realización más proporciona compuestos de fórmula (IVb),



(IVb)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$ y $-C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de

5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización se proporcionan cualesquiera compuestos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa), o (IVb), en las que R^2 se selecciona de piridilo, pirazolilo, pirimidinilo e imidazolilo. Se proporcionan además cualesquiera compuestos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), en las que R^2 se selecciona de 2-piridinilo, 3-

piridinilo, 4-piridinilo, 4-pirazolilo, 3-pirimidinilo y 4-imidazolilo. En otra realización se proporcionan cualesquiera compuestos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa). (IIIIb), (IVa) o (IVb), en las que R^2 es 4-piridinilo.

Una realización adicional proporciona cualesquiera compuestos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), en las que R^3 es hidrógeno.

En otra realización más se proporcionan cualesquiera compuestos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), en las que R^{19} y R^{20} son hidrógeno. También se proporcionan en el presente documento cualesquiera compuestos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), en las que R^4, R^5, R^7 y R^8 son hidrógeno and R^6 es halógeno. También se proporcionan cualesquiera compuestos de fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), en las que R^6 es cloro o flúor. Otra realización proporciona cualesquiera compuestos de fórmulas (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), en la que R^6 es flúor.

Una realización adicional proporciona compuestos seleccionados de:

4-[5-(4-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il]piridina;

1-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]propan-2-ol;

N-ciclobutil-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida;

N-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-2-[5-(4-fluorobencil)-3-pirldin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida;

2-(4-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperazin-1-

il)pirimidina;

N-(2-amino-2-metilpropil)-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-isopropilacetamida;

4-{5-(4-fluorobencil)-1-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-pirazol-3-il}piridina;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-metilpiperazina;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperazina;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]acetamida;

(3R)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-amina;

4-[5-(4-fluorobencil)-1-{1-propionilazetidin-3-il)-1H-pirazol-3-il]piridina;

4-{3-{3-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-oxopropil)morfolina;

2-({3-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}carbonil)pirimidina;

5-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-i¡-1H-pirazol-1-il]metil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida;

4-(5-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolina;

N-[2-(acetilamino)-2-metilpropil]-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida;

(3R)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

(3S)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-N-metilpirrolidin-3-amina;

[(2R)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-il]metanol;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-3-ol;

[(2S)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-il]metanol;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(2-pirazin-2-iletil)acetamida;

N-[(1-etil-1H-imidazol-2-il}metil]-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida;

N-[(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(5-fluoropirimidin-2-il)metil]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il -1H-pirazol-1-il]-N-(1-metil-2-pirazin-2-iletil)acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-N-metilacetamida;

(1R,2S)-2-{{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}amino)ciclopentanocarboxamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[{1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]acetamida;

N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[2-{3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]acetamida;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-[metil(propil)amino]piperidina-4-carboxamida;

N-(1,1-dióxidotetrahidro-3-tienil)-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-{cis-4-hidroxiciclohexil)acetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(trans-4-

hidroxiciclohexil)acetamida;

4-{5-(4-fluorobencil)-1-[2-oxo-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}pirimidina;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-ol;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida;

N-[(3R)-1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il]acetamida;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)propanamida;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)etanosulfonamida;

4-[(3R)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il]morfolina;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)carbamato de metilo;

1-etil-3-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)urea;

1-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-3-metilurea;

2-{4-{[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperazin-1-il)pirimidina;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-

N-metilacetamida;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-N-metiletanosulfonamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-isopropilacetamida;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metilcarbamato de isopropilo;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metilcarbamato de etilo;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)carbamato de etilo;

3-etil-1-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1-metilurea;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)carbamato de isopropilo;

1-{1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-dimetilurea;

3-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida;

4-[1-{2-[4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]piridina;

4-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-il)morfolina;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-N-metilacetamida;

2-[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-N-metilacetamida;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-il)carbamato de metilo;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-il)metanosulfonamida;

1-(-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridil-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-il)-3-metilurea;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-il)acetamida;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il)metilcarbamato de metilo;

1-(1-{{5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il)-1,3-dimetilurea;

[(3S)-1-{i5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il]carbamato de metilo;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina;

4-[5-(4-fluorobencil)-1-{2-[3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il]piridina; y

N-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridazin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida; o

una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

PATENTE DE INVENCION

09-10549

TOMO 2/2

En otra realización se proporcionan compuestos seleccionados de:

1-(1-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona;

4-(5-(4-fluorobencil)-1-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il]piridina;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-*N*-metilpiperidin-4-amina;

1-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-amina;

1-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-*N*-isopropilpiperidin-4-amina;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N*-metilpropanamida;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N*,2-dimetilpropanamida;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-i])-*N*-metilciclobutanocarboxamida;

N-{1-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N*-metilciclopropanocarboxamida;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N*-metilmetanosulfonamida;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metilcarbamato de metilo;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N'*-isopropil-*N*-metilurea;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-

N'-isopropilurea;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)ciclobutanocarboxamida;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-3-ol;

1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-[metil(propil)amino]piperidina-4-carboxamida;

N-{1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)propanamida;

N-(1-{2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)etanosulfonamida;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-2-metilpropanamida;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)carbamato de metilo;

1-etil-3-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)urea;

1-(1-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-3-metilurea;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-N-metilacetamida;

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-N-metiletanosulfonamida;

{1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-

il)metilcarbamato de isopropilo;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il])metilcarbamato de etilo;

{1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il])carbamato de etilo;

3-etil-1-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1-metilurea;

(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)carbamato de isopropilo;

1-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-dimetilurea;

3-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona;

N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-{1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida;

4-[1-{2-[4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]piridina; y

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-N-metilacetamida; o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización se proporcionan compuestos seleccionados de:

1-acetil-4-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperazina; 2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)-N-metilacetamida; 1'-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-1,4'-bipiperidin-2-ona; y 4-{1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-

1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)morfolina; o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En otra realización más se proporcionan los compuestos seleccionados de:

N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-N-metilacetamida; N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-N-metilpropanamida; N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-N,2-dimetilpropanamida; 4-[1-{2-[4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]piridina; y N-{1-{2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra realización más se proporciona el compuesto N-{1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida, o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Además se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluidos en el presente documento, en el que dichas sales se seleccionan de mesilato y fosfato, o solvatos de las mimas farmacéuticamente aceptables. En otra realización se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluidos en el presente documento, en el que dichas sales se seleccionan de mesilato o solvatos de las mismas farmacéuticamente aceptables. Además se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de la N-{1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida, donde dichas sales se seleccionan de mesilato y fosfato. En otra realización se proporciona una sal de

mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida. En otra realización más se proporciona un hidrato y la forma anhidra de la sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida. Además está incluida en el presente documento una sal de fosfato de la N-{1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida.

Además se proporcionan en el presente documento formas sólidas de cualquiera de los compuestos incluidos en el presente documento, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, incluidas las formas amorfas de dichos compuestos así como las formas cristalinas, incluidas las formas polimorfas de dichas formas cristalinas.

En otra realización se proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 20,47. Otra realización proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 20,47 y aproximadamente 13,80. Además se proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 20,47, aproximadamente 13,80 y aproximadamente

18,44, También se incluye en el presente documento una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 20,47, aproximadamente 13,80, aproximadamente 18,44, y aproximadamente 19,32. Además se proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il}acetil}piperidin-4-il}metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de 20,47 ± 0,05. Otra realización proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 20,47 ± 0,05 y 13,80 ± 0,05. Además se proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 20,47 ± 0,05, 13,80 ± 0,05 y 18,44 ± 0,05. También se incluye en el presente documento una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 20,47 ± 0,05, 13,80 ± 0,05, 18,44 ± 0,05 y 19,32 ± 0,05.

También se proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil}-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta una temperatura de fusión entre aproximadamente 128°C y

aproximadamente 139°C.

Otra realización proporciona una forma cristalina de la N-{1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 17,99. También se proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 17,99 y aproximadamente 14,36. Además se incluye una forma cristalina de la N-{1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 17,99, aproximadamente 14,36, y aproximadamente 22,27. Otra realización proporciona una forma cristalina de la N-{1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de 17,99 ± 0,05. También se proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 17,99 ± 0,05 y 14,36 ± 0,05. Además se incluye una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 17,99 ± 0,05, 14,36 ± 0,05 y 22,27 ± 0,05.

También se proporciona una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta una temperatura de fusión entre aproximadamente 180ºC y aproximadamente 183ºC.

Una realización adicional proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 19,46. Además se proporciona una forma cristalina de la sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 19,46 y aproximadamente 15,03. También se incluye una forma cristalina de la sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 19,46, aproximadamente 15,03 y aproximadamente 21,70. Una realización adicional proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-{1-{2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de 19,46 ± 0,05. Además se proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-

theta, de 19,46 ± 0,05 y 15,03 ± 0,05. También se incluye una forma cristalina de la sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 19,46 ± 0,05, 15,03 ± 0,05, y 21,70 ± 0,05.

Una realización adicional proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-{1-{2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 18,78. Además se proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 18,78 y aproximadamente 20,15. Además se proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 18,78, aproximadamente 20,15 y aproximadamente 16,51. Una realización adicional proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de 18,78 ± 0,05. Además se proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos

en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 18,78 ± 0,05 y 20,15 ± 0,05. Además se proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos características en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 18,78 ± 0,05, 20,15 ± 0,05 y 16,51 ± 0,05.

También se proporciona una forma cristalina de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il}metanosulfonamida que presenta una temperatura de fusión entre aproximadamente 197°C y aproximadamente 201°C.

Una realización adicional proporciona una forma cristalina de una sal de fosfato de la N-(1-{2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de aproximadamente 20,68. También se incluye una forma cristalina de una sal de fosfato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 20,68 y aproximadamente 18,33. También se incluye una forma cristalina de una sal de fosfato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de aproximadamente 20,68, aproximadamente 18,33 y aproximadamente 19,43. Una realización adicional proporciona una forma cristalina de una sal de fosfato de N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-

pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta un pico característico en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresado en grados dos-theta, de 20,68 ± 0,05. También se incluya una forma cristalina de una sal de fosfato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 20,68 y 18,33 ± 0,05. También se incluye una forma cristalina de una sal de fosfato de la N-{1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta picos característicos en el patrón de difracción de rayos X de polvo, expresados en grados dos-theta, de 20,68 ± 0,05, 18,33 ± 0,05 y 19,43 ± 0,05.

También se proporciona una forma cristalina de una sal de fosfato de la N-(1-{2-[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que presenta una temperatura de fusión entre aproximadamente 213°C y 220°C.

En otras realizaciones se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos uno de cualquiera de los compuestos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se proporcionan en el presente documento dichas composiciones farmacéuticas que además comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto adicional que es

metabolizado por el citocromo P450. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, en las que dicho compuesto adicional es la 6-ciclopentil-6-[2-(2,6-dietilpiridin-4-il)etil]-3-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil]-4-hidroxi-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Además se proporcionan dichas composiciones farmacéuticas, en las que dicho compuesto adicional es un compuesto anti-VIH. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, en las que dicho compuesto adicional es un inhibidor de la proteasa del VIH. En otra realización más se proporcionan composiciones farmacéuticas, en las que dicho compuesto adicional se selecciona de amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-t(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Otra realización más proporciona composiciones farmacéuticas, en las que dicho compuesto adicional se selecciona de amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida, y fosamprenavir de calcio. Otra realización proporciona dichas composiciones farmacéuticas, en las que dicho compuesto adicional es el (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-

carboxamida.

Otra realización más proporciona dichas composiciones farmacéuticas, que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), y un compuesto anti-VIH como una preparación combinada para la administración simultánea, separada o secuencial a un mamífero infectado por el VIH para el tratamiento del VIH en dicho mamífero.

Otra realización más proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de {N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida), 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo o *N*-{(1S)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida), al menos un compuesto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otra realización más proporciona las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de (N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida), al menos un compuesto de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una realización adicional proporciona procedimientos para inhibir el metabolismo en un mamífero de un primer compuesto que es metabolizado por el citocromo P450, que comprende administrar a dicho mamífero dicho primer

compuesto y una cantidad eficaz de un segundo compuesto, en el que dicho segundo compuesto se selecciona de los de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb). Además se proporcionan los procedimientos en los que dicho primero compuesto es un compuesto anti-VIH. También se proporcionan los procedimientos en los que dicho compuesto anti-VIH es un inhibidor de la proteasa del VIH. En otra realización más se proporcionan los procedimientos en los que dicho inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona de amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Todavía en una realización adicional se proporcionan los procedimientos en los que el inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona de amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida, y fosamprenavir de calcio. También se incluyen los procedimientos en los que el inhibidor de la proteasa del VIH es la (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida.

Además se proporcionan procedimientos para inhibir el metabolismo en un mamífero de un primer compuesto que es metabolizado por el citocromo

P450, que comprende administrar a dicho mamífero dicho primer compuesto y una cantidad eficaz de un segundo compuesto, en los que dicho primer compuesto es la 6-ciclopentil-6-[2-(2,6-dietilpiridin-4-il)etil3-3-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil]-4-hidroxi-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el segundo compuesto es uno cualquiera de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb).

Además se incluyen en el presente documento procedimientos para inhibir el metabolismo en un mamífero, de un primer compuesto que es metabolizado por el citocromo P450, que comprende administrar a dicho mamífero dicho primer compuesto y una cantidad eficaz de un segundo compuesto, en el que dicho primer compuesto es la (N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida), 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-{3-fluorofenil)propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo o *N*-{(1S)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida), y dicho segundo compuesto es uno cualquiera de (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb). Además se proporcionan en el presente documento los procedimientos en los que dicho primer compuesto es la (N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo [3.2.1]-oct-8-il}-1-fenilpropil-4,4-difluorociclohexanocarboxamida).

En otra realización se proporcionan procedimientos para mejorar la farmacocinética de un primer compuesto en un mamífero, que comprende

administrar a dicho mamífero dicho primer compuesto y una cantidad eficaz de un segundo compuesto, en el que dicho segundo compuesto se selecciona de los de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb). Además se incluyen en el presente documento los procedimientos en los que dicho primer compuesto es la 6-ciclopentil-6-[2-(2,6-dietilpiridin-4-il)etil]-3-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)metil]-4-hidroxi-5,6-dihidro-2H-piran-2-ona, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Una realización adicional proporciona los procedimientos en los que dicho primer compuesto es la (N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida), 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo o *N*-{(1S)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida. También se incluyen los procedimientos en los que dicho primer compuesto es la (N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida).

Además se incluyen en el presente documento procedimientos para mejorar la farmacocinética de un primer compuesto en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero dicho primer compuesto y una cantidad eficaz de un segundo compuesto, en los que dicho primer compuesto es un compuesto anti-VIH y en los que dicho segundo compuesto se selecciona de aquellos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb). También se incluyen en el presente documento los procedimientos en los que dicho compuesto anti-VIH es un inhibidor de la

proteasa del VIH. En otra realización se proporcionan los procedimientos en los que dicho inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona de amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Además se incluyen los procedimientos en los que dicho inhibidor de la proteasa del VIH se selecciona de amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Otra realización proporciona los procedimientos en los que dicho inhibidor de proteasa del VIH es la (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida. Otra realización proporciona cualquiera de los procedimientos anteriores en los que la administración de dichos primer y segundo compuestos se produce de forma secuencial o en los que la administración de dichos primer y segundo compuestos se produce al mismo tiempo.

Otra realización proporciona procedimientos para tratar el VIH en un mamífero infectado por el VIH, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un primer compuesto y una cantidad eficaz de un segundo compuesto, en los que dicho primer compuesto es un compuesto anti-VIH y dicho segundo compuesto se selecciona de aquellos de fórmula (I), (IIa),

(IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb). Otra realización proporciona los procedimientos en los que dicho primer compuesto es (N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida), 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo o *N*-{(1S)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida). En otra realización más se proporcionan los procedimientos en los que dicho primer compuesto es la (N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida). Una realización adicional proporciona los procedimientos en los que dicho primer compuesto es un inhibidor de la proteasa del VIH. Una realización adicional proporciona los procedimientos en los que dicho primer compuesto se selecciona de amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Otra realización más proporciona los procedimientos en los que dicho primer compuesto se selecciona de amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-

carboxamida y fosamprenavir de calcio. Adicionalmente se proporcionan en el presente documento los procedimientos en los que dicho primer compuesto es la (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida. Una realización adicional proporciona cualquiera de los procedimientos anteriores en los que la administración de dichos primer y segundo compuestos se produce de forma secuencial o en los que la administración de dichos primer y segundo compuestos se produce al mismo tiempo.

También se proporcionan en el presente documento procedimientos para inhibir la replicación del VIH en un mamífero infectado por el VIH, que comprenden administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un primer compuesto y una cantidad eficaz de un segundo compuesto, en el que dicho primer compuesto es un compuesto que inhibe la replicación del VIH y dicho segundo compuesto se selecciona de aquellos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb). También se proporcionan los procedimientos en los que dicho primer compuesto es la N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida, 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo o *N*-{(1S)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida). Además se incluyen aquellos procedimientos en los que dicho primer compuesto es la N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida. En otra realización más se proporcionan los

procedimientos en los que dicho primer compuesto es un inhibidor de la proteasa del VIH. Otra realización proporciona los procedimientos en los que dicho primer compuesto se selecciona de amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Se incluyen además los procedimientos en los que dicho primer compuesto se selecciona de amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Otra realización más proporciona aquellos procedimientos en los que dicho primer compuesto es la (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida. Además se incluyen cualquiera de dichos procedimientos en los que la administración de dichos primer y segundo compuestos se produce de forma secuencial o en los que la administración de dichos primer y segundo compuestos se produce al mismo tiempo.

Una realización adicional proporciona el uso de un primer compuesto y un segundo compuesto en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infección por el VIH en un mamífero infectado por el VIH, en los que dicho primer compuesto se selecciona de aquellos de fórmula (I), (IIa),

(IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), y dicho segundo compuesto es un compuestos anti-VIH. Otra realización incluye aquellos usos en los que dicho segundo compuesto es la N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida, 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo o *N*-{(1S)-3-[3-*endo*-{5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3,2.,1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida). Además se incluyen en el presente documento aquello usos en los que dicho segundo compuesto es la (N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida). Se incluyen adicionalmente aquellos usos en los que dicho segundo compuesto es un inhibidor de la proteasa del VIH. También se incluyen aquellos usos en los que dicho segundo compuesto se selecciona de amprenavir, CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Además se proporcionan en el presente documento aquellos usos en los que dicho segundo compuesto se selecciona de amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-

fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. En otra realización más se proporcionan aquellos usos en los que dicho segundo compuesto es la (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida.

Otra realización incluida en el presente documento proporciona el uso de un primer compuesto y un segundo compuesto en la preparación de un medicamento para mejorar la farmacocinética de dicho segundo compuesto en un mamífero, en el que dicho primer compuesto se selecciona de aquellos de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), y dicho segundo compuesto es metabolizado por el citocromo P450. Además se proporcionan en el presente documento aquellos usos en los que dicho segundo compuesto es la N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida, 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo o *N*-{(1S)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida. Una realización adicional proporciona aquellos usos en los que dicho segundo compuesto es la (N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida). Otra realización proporciona aquellos usos en los que dicho segundo compuesto es un compuesto anti-VIH. Además también se incluyen aquellos usos en los que dicho segundo compuesto es un inhibidor de la proteasa del VIH. Además se proporcionan aquellos usos en los que dicho segundo compuesto se selecciona de amprenavir, CGP-73547,

CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, duranavir, DPC-681, DPC-684, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Además también se proporcionan aquellos usos en los que dicho segundo compuesto se selecciona de amprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, invirasa, lopinavir, atazanavir, palinavir, indinavir, tipranavir, duranavir, (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida y fosamprenavir de calcio. Una realización adicional proporciona aquellos usos en los que dicho segundo compuesto es la (4R)-N-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida.

Además se proporcionan cualquiera de los medicamentos descritos en el presente documento, en los que dicho medicamento es para la administración simultánea, separada o secuencial a un mamífero infectado por el VIH para el tratamiento del VIH.

En otra realización se proporcionan cualquiera de los procedimientos o usos descritos antes, en los que la enzima citocromo P450 es la isoforma 3A4.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “comprende” e “incluye” se usan en su sentido abierto y no limitante.

Tal como se usa en el presente documento, el término “VIH” significa virus de inmunodeficiencia humana. La expresión “integrasa del VIH”, tal como se usa en el presente documento, significa la enzima integrasa del virus de

inmunodeficiencia humana.

La expresión "alquilo C_1-C_8", tal como se usa en el presente documento, significa radicales hidrocarburos monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados y que contienen de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo.

La expresión "alquenilo C_2-C_8", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono, en el que el alquilo es como se ha definido antes e incluye isómeros E y Z de dicho resto alquenilo, y que tienen de 2 a 8 átomos de carbono.

La expresión "alquinilo C_2-C_8", tal como se usa en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, incluye restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, en los que el alquilo es como se ha definido antes, y contienen 2-8 átomos de carbono.

La expresión "cicloalquilo C_3-C_8" significa una estructura anular monocíclica, policíclica condensada o espiránica saturada que tiene un total de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

La expresión "arilo C_6-C_{10}", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo derivado de un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos incluyen, pero no se limitan a fenilo o naftilo. Los términos "Ph" y "fenilo", tal como se usan en el presente documento, significan un grupo $-C_6H_5$. El término "bencilo", tal como

se usa en el presente documento, significa un grupo $-CH_2C_6H_5$.

La expresión "heterociclilo de 3-10 miembros" tal como se usa en el presente documento, significa un grupo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico no aromático, que tiene un total de 3 a 10 átomos en su sistema anular, y contiene de 1 a 9 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado de forma independiente de O, S y N, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Además, dichos grupos heterociclilo de 3-10 miembros pueden comprender sistemas anulares policíclicos, espiránicos. Además dichos grupos pueden estar opcionalmente condensados con un grupo benzo. Adicionalmente, dichos grupos heterociclilo de 3-10 miembros pueden contener un sustituyente oxo en cualquier átomo disponible que dé como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, dicho grupo puede contener un átomo oxo en un átomo de carbono o nitrógeno disponible. Dicho grupo puede contener más de un sustituyente oxo, si es químicamente posible. Además, hay que entender que cuando dicho grupo heterociclilo C_2-C_{10} contiene un átomo de azufre dicho átomo de azufre puede estar oxidado con uno o dos átomos de oxígeno para dar un sulfóxido o sulfona. Un ejemplo de un grupo heterociclilo de 4 miembros es azetidinilo (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterociclilo de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterociclilo de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos adicionales de dichos grupos heterociclilo C_2-C_{10} incluyen, pero no se limitan a pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo,

oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo.

La expresión "heteroarilo de 5-9 miembros", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo heterocíclico aromático que tiene un total de 5 a 9 átomos de carbono en su anillo, y que contiene de 1 a 8 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado de forma independiente de O, S y N, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O adyacentes o dos átomos de S adyacentes. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas anulares condensados con grupo benzo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo pueden estar unidos por C o unidos por N, cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C).

El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. La expresión "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes. Hay que entender que en los compuestos de la presente invención cuando se dice que un grupo "no está sustituido" o "está sustituido" con menos grupos de los que llenarían las valencias de todos los átomos en el compuesto, las valencias restantes en dicho grupo se llenan con hidrógeno. Por ejemplo, si un grupo arilo C_6, también llamado "fenilo" en el presente documento está sustituido con un sustituyente adicional, un experto en la materia entenderá que a dicho grupo le quedan 4 posiciones abiertas en átomos de carbono en el anillo de arilo C_6 (6 posiciones iniciales menos una a la que está unida el resto del compuesto de la presente invención, menos un sustituyente adicional, para dejar 4). En dichos casos, los 4 átomos de carbono restantes está cada uno unido a un átomo de hidrógeno para completar sus valencias. De la misma forma, si se dice que un grupo arilo C_6 en los compuestos presentes está "disustituido", un experto en la materia entenderá que significa que el arilo C_6 tiene 3 átomos de carbono restantes que no están sustituidos. Estos tres átomos de carbono no sustituidos está cada uno unido a un átomo de hidrógeno para completar sus valencias.

El término "solvato", tal como se usa en el presente documento, significa una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que retiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Los ejemplos de solvatos incluyen, pero no se limitan a compuestos de la invención combinados con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO),

acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos. Se contempla específicamente que en la presente invención una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hidrato. Además, se contempla específicamente que en la presente invención más de una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Adicionalmente, se contempla específicamente que en la presente invención menos de una molécula de disolvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la invención, tal como un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de los compuestos de la presente invención que retienen la eficacia biológica de la forma de no hidrato de los compuestos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, significa una sal de un compuesto de la presente invención que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres del derivado especificado y que no es indeseable biológicamente o de otra forma.

La expresiones "cantidad inhibidora de citocromo P450" y "cantidad inhibidora de la actividad de la enzima citocromo P450", tal como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad de un compuesto necesaria para disminuir la actividad de las enzimas citocromo P450 o una isoforma particular de la enzima citocromo P450 en presencia de dicho compuesto. Los expertos en la materia pueden determinar si un compuesto particular disminuye la actividad de la enzima citocromo P450 y la cantidad de dicho compuesto necesaria para hacerlo, por procedimientos conocidos y procedimientos

descritos en el presente documento.

Los términos "inhibir" o "inhibición", tal como se usan en el presente documento, se refieren a disminuir la actividad de una enzima o enzimas citocromo P450 usando un agente que puede disminuir dicha actividad in vitro o in vivo después de administrarlo a un mamífero, tal como un ser humano. Dicha inhibición se puede producir por unión directa del compuesto con la enzima o enzimas citocromo P450. Además, la actividad de dichas enzimas citocromo P450 se puede disminuir en presencia de dicho compuesto cuando dicha unión directa entre la enzima y el compuesto no se produce. Además, dicha inhibición puede ser competitiva, no competitiva o incompetitiva, como describe T.F, Woolf, Handbook of Drug Metabolism. Mareel Dekker, Inc., New York, 1999. Dicha inhibición se puede determinar usando sistemas in vitro o in vivo, o una combinación de ambos, usando procedimientos que conocen lo expertos en la materia.

Tal como se usa en el presente documento, el término "biodisponibilidad" se refiere a la disponibilidad sistémica de una cantidad dada de un compuesto químico administrado a un mamífero. La biodisponibilidad se puede evaluar midiendo el área bajo la curva (AUC) o la concentración máxima en el suero o el plasma ($C_{máx}$) de la forma no cambiada de un compuesto después de administración del compuesto a un mamífero. La AUC es una determinación del área bajo la curva que representa gráficamente la concentración de un compuesto en el suero o el plasma a lo largo del eje de ordenadas (eje Y) frente al tiempo a lo largo del eje de abscisas (eje X). En general el AUC para un compuesto particular se puede calcular usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia y como describe G.S.

Banker, Modern Pharmaceutics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996. El valor de la $C_{máx}$ se define como la concentración máxima del compuesto que se alcanza en el suero o el plasma de un mamífero después de administrar el compuesto al mamífero. El valor de la $C_{máx}$ de un compuesto particular se puede medir usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia. La frase "aumenta la biodisponibilidad", tal como se usa en el presente documento, significa que la disponibilidad sistémica de un primer compuesto, medida como la AUC o $C_{máx}$ en un mamífero, es mayor cuando se coadministra con un compuesto de la presente invención que cuando no se produce dicha coadministración.

La expresión "mejora la farmacocinética de un compuesto en un mamífero", tal como se usa en el presente documento, significa que aumenta la exposición global de un mamífero a un compuesto particular. El término "exposición", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la concentración de un compuesto particular en el plasma de un mamífero medido en un periodo de tiempo. Un aumento de la exposición de un mamífero a un compuesto particular se puede medir administrando primero el compuesto a un mamífero en una forma adecuada y en ausencia de la administración de un compuesto de la invención, incluyendo los de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), extrayendo muestras de plasma en tiempos predeterminados, y midiendo la cantidad del compuesto en el plasma usando una técnica analítica adecuada, tal como cromatografía líquida o cromatografía líquida/espectroscopía de masas. Después se repite el mismo estudio, excepto que se coadministra el compuesto de la presente invención, incluyendo los de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb),

(IVa) o (IVb), con un compuesto particular. Se determina la cantidad del compuesto particular presente en el plasma en un momento determinado y se representan gráficamente los datos de concentración y tiempo de todas las muestras para dar una curva. Se calcula el área bajo esta curva y da la exposición del mamífero al compuesto particular. La diferencia de las áreas bajo la curva en presencia y ausencia de un compuesto de la presente invención, incluyendo los de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIb), (IVa) o (IVb), da una medida del aumento de la exposición al compuesto particular en el plasma del mamífero. Las expresiones "exposición", "área bajo la curva" y "área bajo la curva de concentración/tiempo" se pretende que tengan el mismo significado y se pueden usar de forma intercambiable a lo largo del documento.

Las expresiones "administración", "administrar", "dosificación" y "administrar una dosis", tal como se usan en el presente documento, se refieren a suministrar un compuesto, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que contiene el compuesto, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, a un mamífero, de modo que el compuesto se absorbe en el suero o plasma del mamífero.

Los términos "coadministración" o "coadministrar", tal como se usan en el presente documento, se refieren a la administración de una combinación de un primer compuesto y un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. Dicha coadministración se puede llevar a cabo de modo que el primer compuesto y el compuesto de la presente invención son parte de la misma composición o parte de la misma forma de dosificación unitaria. La coadministración también incluye la

administración de un primer compuesto y un compuesto de la presente invención por separado, pero como parte del mismo régimen terapéutico. Si se administran por separado, no tienen que administrarse necesariamente los dos componentes esencialmente al mismo tiempo, aunque puede hacerse si se desea. Por lo tanto, la coadministración incluye, por ejemplo, administrar un primer compuesto y un compuesto de la presente invención como dosificaciones o formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo. La coadministración también incluye la administración separada en diferentes tiempos y en cualquier orden.

La expresión "formulación farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa una combinación de un compuesto de la invención, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, diluyente y/o excipientes que son compatibles con el compuesto de la presente invención, y no son perjudiciales para el receptor de los mismos. Las formulaciones farmacéuticas se pueden preparar por procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular con excipientes, diluyentes o vehículos comunes, y se forman comprimidos, cápsulas y similares. Los ejemplos de excipientes, diluyentes y vehículos que son adecuados para dichas formulaciones incluyen los siguientes: cargas y extensores tales como almidón, azúcares, manitol y derivados silícicos; agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; agentes humectantes tales como glicerol; agentes disgregantes tales como povidona, almidón-glicolato sódico, carboximetilcelulosa de sodio, agar-agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; agentes para retardar la disolución tales como

la parafina; aceleradores de la resorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; vehículos de adsorción tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, estearato de calcio y magnesio y polietilenglicoles sólidos. Las formas farmacéuticas finales pueden ser píldoras, comprimidos, polvos, pastillas, sobres, sellos o polvos envasados estériles, y similares, dependiendo del tipo de excipiente usado. Adicionalmente, se contempla específicamente que las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener más de un principio activo. Por ejemplo, dichas formulaciones pueden contener más de un compuesto de acuerdo con la invención. Alternativamente, dichas formulaciones pueden contener uno o más compuestos de la presente invención y uno o más agentes anti-VIH adicionales.

La expresión "inhibidor de la replicación del VIH" significa que inhibe la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en una célula. Dicha célula puede estar presente in vitro, o puede estar presente in vivo, tal como en un mamífero, tal como un ser humano. Dicha inhibición se puede llevar a cabo administrando un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, a la célula, tal como en un mamífero, en una cantidad inhibidora del VIH. La cuantificación de la inhibición de la replicación del VIH en una célula, tal como en un mamífero, se puede medir usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto de la invención, solo o como parte de una formulación farmacéuticamente aceptable. Después se pueden extraer muestra de sangre del mamífero y se puede

cuantificar la cantidad de virus VIH en la muestra usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Una reducción de la cantidad de virus VIH en la muestra comparada con la cantidad encontrada en la sangre antes de la administración de un compuesto de la invención, representaría inhibición de la replicación del virus VIH en el mamífero. La administración de un compuesto de la invención a la célula, tal como en un mamífero, se puede hacer en forma de una sola dosis o como una serie de dosis. En el caso de más de una dosis, las dosis se pueden administrar en un día o se pueden administrar a lo largo de más de un día.

Las expresiones "compuesto anti-VIH" y "agente inhibidor del VIH", tal como se usan en el presente documento, significan un compuesto o combinación de compuestos que pueden inhibir la replicación del VIH en una célula, tal como una célula en un mamífero. Dichos compuestos pueden inhibir la replicación del VIH por cualquier mecanismo que conocen los expertos en la materia.

Las expresiones "cantidad inhibidora del virus de inmunodeficiencia humana", "cantidad inhibidora del VIH" y "cantidad inhibidora de la replicación del VIH" tal como se usan en el presente documento, se refieren a la cantidad de un compuesto anti-VIH, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, necesaria para inhibir la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) in vivo, tal como en un mamífero, o in vitro. La cantidad de dichos compuestos necesaria para producir dicha inhibición se puede determinar sin excesiva experimentación usando procedimientos descritos en el presente documento y los que conocen los expertos en la materia.

Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz",

tal como se usa en el presente documento, significa una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, que cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz o cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, es una cantidad suficiente para modular o inhibir la actividad de una enzima particular objetivo o proceso biológico. En particular, los compuestos de la presente invención, que incluyen los de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), se pretende que modulen o inhiban la actividad de la enzima o enzimas citocromo P450 o una isoforma particular de la enzima P450, tal como la isoforma 3A4, de modo que se reduzca el metabolismo de un compuesto adicional por dicha enzimas o enzimas citocromo P450. Cuando los compuestos de la presente invención, incluidos los de fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg), (IIIa), (IIIIb), (IVa) o (IVb), se administran a un mamífero además de un segundo compuesto que es útil para el tratamiento de una enfermedad particular, se contempla que los compuestos de la presente invención reducirán el metabolismo del segundo compuesto de modo que aumenta la exposición del mamífero al segundo compuesto. El aumento de la exposición del mamífero a dicho segundo compuesto da como resultado un mejor tratamiento de una enfermedad o afección particulares que el segundo compuesto pretende tratar.

Los términos “trata”, “tratar” y “tratamiento” se refieren a cualquier tratamiento de cualquier enfermedad o afección en un mamífero, en particular

un ser humano, e incluyen: (i) prevenir la aparición de la enfermedad o afección en un sujeto que puede estar predispuesto para dicha afección, de modo que el tratamiento constituye un tratamiento profiláctico para la afección patológica; (ii) modular o inhibir la enfermedad o afección, es decir, parar su desarrollo; (iii) mitigar la enfermedad o afección, es decir, producir la regresión de la enfermedad o afección; o (iv) mitigar y/o aliviar la enfermedad o afección o los síntomas que resultan de la enfermedad o afección, p. ej., aliviar una respuesta inflamatoria sin dirigirse a la enfermedad o afección subyacente.

Las expresiones "resistente", "resistencia" y "VIH resistente", tal como se usan en el presente documento, se refieren al virus VIH que demuestra una reducción de la sensibilidad a un fármaco particular. Un mamífero infectado por el VIH que es resistente a un agente anti-VIH particular o combinación de agentes, normalmente manifiesta un aumento de la carga vírica de VIH a pesar de la administración continuada del agente o agentes. La resistencia puede ser genotípica, que significa que se ha producido una mutación en la constitución genética del VIH, o fenotípica, que significa que la resistencia se descubre haciendo crecer con éxito cultivos del virus VIH en el laboratorio en presencia de un agente anti-VIH o una combinación de dichos agentes.

Las expresiones "inhibidor de proteasa" e "inhibidor de proteasa del VIH", tal como se usan en el presente documento, se refieren a compuestos o combinaciones de compuestos que interfieren con el funcionamiento adecuado de la enzima proteasa del VIH que es responsable de la escisión de las cadenas largas de proteína vírica en las proteínas separadas que forman el núcleo del virus.

Las expresiones "carga vírica" y "carga de virus VIH", tal como se usan

en el presente documento, significan la cantidad de VIH en la sangre que circula en un mamífero, tal como un ser humano. La cantidad de virus VIH en la sangre del mamífero se puede determinar midiendo la cantidad de ARN del VIH en la sangre, usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia.

La expresión "compuesto de la presente invención" se refiere a cualquiera de los compuestos mencionados antes, así como a los de los siguientes ejemplos, e incluye los descritos de forma genérica o los descritos como especie. La expresión también se refiere a sales o solvatos de estos compuestos farmacéuticamente aceptables.

El término "cristalino", tal como se usa en el presente documento, significa una forma sólida particular de un compuesto de la invención que presenta un grado de orden grande en tres dimensione. El material que es cristalino se puede caracterizar por técnicas conocidas en la técnica tales como cristalografía por difracción de rayos X de polvo (PXRD), RMN de estado sólido, o técnicas térmicas tales como la calorimetría diferencial de barrido (DSC).

El término "amorfo", tal como se usa en el presente documento, significa una forma sólida particular de un compuesto de la invención que esencialmente no tiene orden en tres dimensiones. El término "amorfo" se pretende que incluya no sólo el material que esencialmente no tiene orden, si no también el material que puede tener un grado de orden pequeño, pero el orden está en menos de tres dimensiones y/o sólo es sólo a distancias cortas. El material amorfo se puede caracterizar por técnicas conocidas en la técnica tales como cristalografía por difracción de rayos X de polvo (PXRD), RMN de estado

sólido, o técnicas térmicas tales como la calorimetría diferencial de barrido (DSC).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

la fig. 1 es un patrón de difracción de rayos X de una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida del Ejemplo 19.

la fig. 2 es un patrón de difracción de rayos X de una forma cristalina de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida del Ejemplo 141.

la fig. 3 es un patrón de difracción de rayos X de una forma cristalina de un hidrato de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida del Ejemplo 142.

la fig. 4 es un patrón de difracción de rayos X de una forma cristalina de una forma anhidra de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida del Ejemplo 143.

la fig. 5 es un patrón de difracción de rayos X de una forma cristalina de una forma anhidra de una sal de fosfato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida del Ejemplo 144.

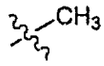
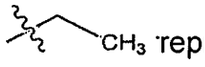
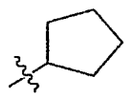
DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, combinados con un compuesto adicional, de modo que haya un aumento de la exposición del mamífero al compuesto

adicional. El término "exposición", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la concentración de un compuesto adicional o segundo en el plasma de un mamífero, medido a lo largo de un periodo de tiempo. Un aumento de la exposición de un mamífero a un compuesto adicional o segundo a un mamífero se puede medir administrando primero un compuesto adicional o segundo en una forma adecuada y en ausencia de la administración de un compuesto de la invención, extrayendo muestras de plasma en tiempos predeterminados, y midiendo la cantidad del compuesto en el plasma usando una técnica analítica adecuada, tal como la cromatografía líquida o cromatografía líquida/espectroscopía de masas. Después se repite el mismo estudio, excepto que un compuesto de la presente invención se coadministra con el compuesto adicional o segundo. Se determina la cantidad del compuesto adicional o segundo presente en el plasma en un tiempo determinado y se representan gráficamente los datos de concentración y tiempo de todas las muestras para dar una curva. Se calcula el área bajo esta curva y da la exposición del mamífero al compuesto. La diferencia en las áreas bajo la curva en presencia y ausencia de un compuesto de la presente invención, da una medida del aumento de la exposición al compuesto adicional o segundo en el plasma del mamífero. Las expresiones "exposición", "área bajo la curva" y "área bajo la curva de concentración/tiempo" se pretende que tengan el mismo significado y se pueden usar de forma intercambiable.

Dicha coadministración de un compuesto de la presente invención y un compuesto segundo o adicional a un mamífero, como se ha descrito antes, se puede hacer de forma que un compuesto o compuestos de la presente invención estén presentes en la misma formulación que los agentes adicionales

descritos antes. Alternativamente, dicha combinación se puede administrar de forma que el compuesto o compuestos de la presente invención estén presentes en una formulación que está separada de la formulación en la que se encuentra el agente adicional. Si el compuesto o los compuestos de la presente invención se administrar por separado del agente adicional, dicha administración se puede llevar a cabo al mismo tiempo o de forma secuencial con un periodo de tiempo adecuado entre ellas. La elección de si incluir el compuesto o compuestos de la presente invención en la misma formulación que el agente o agente adicionales está dentro del conocimiento del experto en la materia.

De acuerdo con el convenio usado en la técnica, el símbolo  se usa en las fórmulas estructurales del presente documento para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyentes a la estructura de núcleo o cadena principal. De acuerdo con otro convenio, en algunas formulas estructurales del presente documento los átomos de carbono y sus átomos de hidrógeno unidos no se representan de forma explícita, p. ej.,  representa un grupo metilo,  representa un grupo etilo,  representa un grupo ciclopentilo, etc.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de sus átomos o grupos en el espacio. En particular, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares entre sí no superponibles. Las expresiones "racémico" o "mezcla racémica", tal como se usan en el presente documento, se refieren a una mezcla 1:1 de enantiómeros de un compuesto particular. El término "diastereoisómeros", por

otra parte, se refiere a la relación entre una pareja de estereoisómeros que comprenden dos o más centros asimétricos y que no son imágenes especulares entre sí.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces entre los átomos en los compuestos de la presente invención se pueden representar en el presente documento usando una línea negra, (——), una cuña negra, () o una cuña discontinua . ().

El uso de una línea negra para representar enlaces de átomos de carbono asimétricos indica que están incluidos todos los posibles estereoisómeros en ese átomo de carbono. El uso de una cuña negra o discontinua para representar enlaces desde átomos de carbono asimétricos indica que sólo se incluye el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la presente invención contengan más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea negra para representar enlaces desde átomos de carbono asimétricos indica que se incluyen todos los estereoisómeros posibles. El uso de una línea negra para representar enlaces desde uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña negra o discontinua para representar enlaces desde otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto indica que se encuentra presente una mezcla de diastereoisómeros.

Si un derivado usado en el procedimiento de la invención es una base, se puede preparar una sal conveniente por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico; ácido bromhídrico, ácido sulfúrico; ácido

nítrico; ácido fosfórico; y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético; ácido maleico; ácido succínico; ácido mandélico; ácido fumárico; ácido malónico; ácido pirúvico; ácido oxálico; ácido glicólico; ácido salicílico; ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico; alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico; aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico; ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico; ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico; y similares.

Si un derivado usado en el procedimiento de la invención es un ácido, se puede preparar una sal conveniente por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria); un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo; o similares. Los ejemplos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina; amoniaco; aminas primarias, secundarias y terciarias; y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina; así como sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Un "solvato" se pretende que signifique una forma de solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto especificado que retiene la eficacia biológica de dicho compuesto. Los ejemplos de solvatos incluyen, pero no se limitan a compuestos de la invención combinados con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos.

Se pretende que una "sal farmacéuticamente aceptable" signifique una

sal que retiene la eficacia biológica de los ácidos y bases libres de los derivados especificados, que contienen aniones farmacológicamente aceptables, y no es indeseable biológicamente o de otra forma. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tal como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butin-1,4-dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, diclorhidrato , dihidrógenfosfato, edetato, edisliato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexin-1,6-dioato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, γ-hidroxibutirato, yoduro, isobutirato, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metanosulfonato, metilsulfato, monohidrógenfosfato, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, pirosulfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfito, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiododo y valerato.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza básica pueden formar una amplia variedad de sales diferentes con distintos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para administrar a animales, a menudo es conveniente en la

práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente no aceptable y después simplemente volver a convertir esta última en el compuesto base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir esta última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de esta invención se pueden preparar tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras evaporar el disolvente se obtiene la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también se puede precipitar de una solución de la base libre en un disolvente orgánico por adición de un ácido mineral u orgánico adecuado a la solución.

Los compuestos de la presente invención que son de naturaleza ácida, pueden formar sales de bases con diferentes cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y en particular, las sales de sodio y potasio. Estas sales se preparan todas por técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención, son las que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente invención. Dichas sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales se pueden preparar tratando los correspondientes compuestos ácidos con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después

evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Alternativamente, también se pueden preparar mezclando entre sí soluciones de alcanoles inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma forma que antes. En cualquiera de los casos, preferiblemente se usan cantidades estequiométricas de los reactivos con el fin de asegurar que se completa la reacción y rendimientos máximos del producto final deseado.

En el caso de agentes que son sólidos, los expertos en la materia entienden que los compuestos, agentes y sales de la invención pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todas las cuales se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas como se describe a continuación en cualquier forma farmacéutica que el experto en la materia reconozca que es adecuada. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención y un vehículo o diluyente inerte farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos farmacéuticos usados pueden ser sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos de ejemplo son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato magnésico, ácido esteárico y similares. Los vehículos líquidos de ejemplos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De la misma forma, las composiciones de la invención pueden incluir un material de liberación retardada o liberación en el tiempo

conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metacrilato de metilo o similares. Se pueden añadir aditivos o excipientes adicionales para lograr las propiedades deseadas de la formulación. Por ejemplo, se puede añadir un potenciador de la biodisponibilidad, tal como Labrasol®, Gelucire® o similares, o un agente de formulación, tal como CMC (carboximetilcelulosa), PG (propilenglicol) o PEG (polietilenglicol). Se puede añadir Gelucire®, un vehículo semisólido que protege el principio activo de la luz, humedad y oxidación, p. ej., cuando se prepara una formulación en cápsula.

Si se usa un vehículo sólido, la preparación se puede poner en comprimidos, poner en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos, o se puede formar un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero en general será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, solución o suspensión inyectable estéril en una ampolla o vial o suspensión líquida no acuosa. Si se usa un vehículo semisólido, la preparación puede estar en forma de formulaciones en cápsulas de gelatina dura y blanda. Las composiciones de la invención se preparan en forma de dosificación unitaria adecuada para el modo de administración, p. ej., administración parenteral u oral.

Para obtener una forma de dosificación soluble en agua estable, se puede disolver una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención en una solución acuosa de un ácido orgánico o inorgánico, tal como solución 0,3 M de ácido succínico o ácido cítrico. Si no está disponible una forma de sal soluble, el agente se puede disolver en un codisolvente

adecuado o combinaciones de codisolventes. Los ejemplos de codisolventes adecuados incluyen alcohol, propilenglicol, polietilenglicol 300, polisorbato 80, glicerina y similares, en concentraciones en el intervalo de 0-60% del volumen total. En una realización de ejemplo, un compuesto de Fórmula I se disuelve en DMSO y se diluye con agua. La composición también puede estar en forma de una solución de una forma de sal del principio activo en un vehículo acuoso adecuado tal como agua o solución salina isotónica o solución de dextrosa.

La formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada. Para inyección, los agentes de los compuestos de la presente invención se pueden formular en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o tampón salino fisiológico. Para la administración vía transmucosa, se usan en la formulación penetrantes adecuados para la barrera que se va a permear. Dichos penetrantes son conocidos en general en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten formular los compuestos de la invención en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones y similares, para la ingestión oral por el sujeto que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener usando un excipiente sólido mezclado con el principio (agente) activo, opcionalmente triturando la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de añadir los auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen: cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol

o sorbitol; y preparaciones de celulosa, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo como alginato sódico.

Los núcleos de las grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de agentes activos.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato magnésico, y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, los agentes activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración. Para administración bucal, las composiciones pueden tener la

forma de comprimidos o pastillas formuladas de forma convencional.

Para administración intranasal o por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la presente invención se pueden suministrar de forma conveniente en forma de una presentación de pulverizador de aerosol de envases presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono y otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de gelatina para usar en un inhalador o insuflador y similares, se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos se pueden formular para la administración parenteral por inyección, p. ej., por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en envases de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los agentes activos se pueden preparar en forma de suspensiones aceitosas para inyección adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden

contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para constituir con un vehículo, p. ej., agua estéril sin pirógenos, antes de usar.

Además de las formulaciones descritas antes, los compuestos de la presente invención también se pueden formular en forma de una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de actuación prolongada se pueden administrar por implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales polímeros o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble. Un vehículo farmacéutico para compuestos hidrófobos es un sistema de codisolventes que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible con agua y una fase acuosa. El sistema de codisolventes puede ser un sistema de codisolventes VPD. VPD es una solución de alcohol bencílico al 3% en p/v, tensioactivo no polar polisorbato 80 al 8% en p/v, y polietilenglicol 300 al 65% en p/v, completando el volumen con etanol absoluto. El sistema de codisolventes VPD (VPD: 5W) contiene VPD diluido 1:1 con una solución de dextrosa al 5% en agua. Este sistema de codisolventes disuelve los compuestos hidrófobos bien, y produce toxicidad baja tras administración sistémica. Las proporciones de un sistema de codisolventes se pueden variar adecuadamente

sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del codisolvente puede variar: por ejemplo, se pueden usar otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar de polisorbato 80; el tamaño de la fracción de polietilenglicol se puede variar; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilenglicol, p. ej., polivinilpirrolidona; y la dextrosa se puede sustituir por otros azúcares o polisacáridos.

Alternativamente, se pueden usar otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos conocidos de vehículos o excipientes de suministro de fármacos hidrófobos. También se pueden usar algunos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente con un coste de mayor toxicidad debido a la naturaleza tóxica del DMSO. Adicionalmente, los compuestos se pueden suministrar usando un sistema de liberación sostenida tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Hay diferentes materiales de liberación sostenida establecidos y son conocidos por los expertos en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida, dependiendo de su naturaleza química, pueden liberar los compuestos durantes unas pocas semanas hasta en 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y de la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden usar estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender vehículos o excipientes en fase sólida o gel adecuados. Estos vehículos y excipientes pueden proporcionar una mejora notable en la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles. Los ejemplos de dichos vehículos o excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina,

y polímeros tales como polietilenglicoles. Además se pueden usar aditivos o excipientes tales como Gelucire®, Capryol®, Labrafil®, Labrasol®, Lauroglycol®, Plural®, Peceol® Transcutol® y similares. Además, la composición farmacéutica se puede incorporar en un parche en la piel para el suministro del fármaco directamente en la piel.

Se observará que las dosificaciones reales de los agentes de esta invención variarán de acuerdo con el agente particular que se use, la composición particular formulada, el modo de administración y el sitio particular, el huésped y la enfermedad que se está tratando. Los expertos en la materia pueden calcular las dosificaciones óptimas para un conjunto de condiciones dadas usando ensayos de determinación de la dosificación convencionales en vista de los datos experimentales. Para la administración oral, una dosis diaria de ejemplo usada en general será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, con repeticiones del tratamiento a intervalos adecuados.

Además, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1500 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg.

Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticamente aceptables de la

presente invención pueden contener un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad de aproximadamente 0,5% en p/p a aproximadamente 95% en p/p, o de aproximadamente 1% en p/p a aproximadamente 95% en p/p, o de aproximadamente 1% en p/p a aproximadamente 75% en p/p, o de aproximadamente 5% en p/p a aproximadamente 75% en p/p, o de aproximadamente 10% en p/p a aproximadamente 75% en p/p, o de aproximadamente 10% en p/p a aproximadamente 50% en p/p.

Para tratar o prevenir enfermedades o afecciones mediadas por el VIH, se administra una composición farmacéutica de la invención en una formulación adecuada combinada con al menos un agente anti-VIH. Una formulación combinada de un compuesto de la presente invención y al menos un agente anti-VIH se puede preparar combinando una cantidad terapéuticamente eficaz (es decir, una cantidad inhibidora de la replicación del VIH eficaz para lograr la eficacia terapéutica) de al menos un compuesto de la presente invención (como principio activo) con uno o más agentes anti-VIH y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, que se puede seleccionar, por ejemplo, de diluyentes, excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones farmacéuticas finales.

Alternativamente, para tratar o prevenir enfermedades o afecciones mediadas por el VIH, se administra una composición farmacéutica de la invención en una formulación adecuada al mismo tiempo que al menos un agente anti-VIH que está en una formulación farmacéuticamente aceptable separada. Dicho régimen de dosificación se puede diseñar de modo que un

compuesto de la presente invención se administre a un mamífero infectado por el VIH antes, al mismo tiempo o después de la administración de la formulación farmacéutica que contiene al menos un agente anti-VIH. La formulación farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención se puede preparar combinando el compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, que se puede seleccionar, por ejemplo, de diluyentes, excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesamiento del compuesto activo en las preparaciones farmacéuticas finales.

Los compuestos de la presente invención, o una sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable, se puede administrar a un mamífero que padece una infección por el VIH, tal como un ser humano, solo o como parte de una formulación farmacéuticamente aceptable, una vez al día, dos veces al día o tres veces al día combinado con un agente anti-VIH.

Los expertos en la materia entenderán que con respecto a los compuestos de la presente invención, la formulación farmacéutica particular, la dosificación y el número de dosis dadas al día a un mamífero que requiere dicho tratamiento, y la elección de un agente o agentes anti-VIH particulares, son las elecciones que dependen del conocimiento del experto en la materia y se pueden determinar sin excesiva experimentación. Por ejemplo, véase, "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents," United States Department of Health and Human Services, disponible en http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/ del 31 de mayo, 2006.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar combinados con un agente o agentes adicionales para el tratamiento de un mamífero, tal como un ser humano, que padece una infección por el virus VIH,

SIDA o complejo relacionado con SIDA (ARC) o cualquier otra enfermedad o afección que esté relacionada con la infección por el virus VIH. Los agentes que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a los útiles como inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH no nucleósidos, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de CCR5, inhibidores de la fusión del VIH, compuestos útiles como inmunomoduladores, compuestos que inhiben el virus VIH por un mecanismo desconocido, compuestos útiles para el tratamiento del virus herpes, compuestos útiles como antiinfecciosos y otros descritos a continuación.

Los compuestos útiles como inhibidores de la proteasa del VIH que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a 141 W94 (amprenavir), CGP-73547, CGP-61755, DMP-450, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (invirasa), lopinavir, TMC-126, atazanavir, palinavir, GS-3333, KN I-413, KNI-272, LG-71350, CGP-61755, PD 173606, PD 177298, PD 178390, PD 178392, U-140690, ABT-378, DMP-450, AG-1776, MK-944, VX-478, indinavir, tipranavir, TMC-114, DPC-681, DPC-684, fosamprenavir de calcio (Lexiva), derivados de bencenosulfonamida descritos en el documento WO 03053435, R-944, Ro-03-34649, VX-385, GS-224338, OPT-TL3, PL-100, SM-309515, AG-148, DG-35-VIII, DMP-850, GW-5950X, KNI-1039, L-756423, LB-71262, LP-130, RS-344, SE-063, UIC-94-003, Vb-19038, A-77003, BMS-182193, BMS-186318, SM-309515, JE-2147, GS-9005 y (4R)-*N*-alil-3-{(2S,3S)-2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoil)amino]-4-fenilbutanoil}-5,5-dimetil-1,3-tiazolidina-4-carboxamida.

Los compuestos útiles como inhibidores de la enzima transcriptasa

inversa del VIH que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a abacavir, FTC, GS-840, lamivudina, adefovir dipivoxilo, beta-fluoro-ddA, zalcitabina, didanosina, stavudina, zidovudina, tenofovir, amdoxovir, SPD-754, SPD-756, racivir, reverset (DPC-817), MIV-210 (FLG), beta-L-Fd4C (ACH-126443), MIV-310 (alovudina, FLT), dOTC, DAPD, entecavir, GS-7340, emtricitabina y alovudina.

Los compuestos útiles como inhibidores no nucleósidos de la enzima transcriptasa inversa del VIH que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a efavirenz, HBY-097, nevirapina, TMC-120 (dapivirina), TMC-125, etravirina, delavirdina, DPC-083, DPC-961, TMC-120, capravirina, GW-678248, GW-695634, calanolida, y derivados de pirimidinona tricíclicos descritos en el documento WO 03062238.

Los compuestos útiles como inhibidores de CCR5 que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a TAK-779, SC-351125, SCH-D, N-{(1S)-3-[3-isopropil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il]-exo-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il}-1-fenilpropil)-4,4-difluorociclohexanocarboxamida, 1-*endo*-{8-[(3S)-3-(acetilamino)-3-(3-fluorofenil)propil]-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il}-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de etilo o *N*-{(1S)-3-[3-*endo*-(5-isobutiril-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]-1-(3-fluorofenil)propil}acetamida, PRO-140, y GW-873140 (Ono-4128, AK-602).

Los compuestos útiles como inhibidores de la enzima integrasa del VIH que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a GW-810781, derivados de 1,5-naftiridina-3-

carboxamida descritos en el documento WO 03062204, compuestos descritos en el documento WO 03047564, compuestos descritos en el documento WO 03049690, y derivados de 5-hidroxipirimidina-4-carboxamida descritos en el documento WO 03035076.

Los inhibidores de la fusión para el tratamiento del VIH que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a enfuvirtida (T-20), T-1249, AMD-3100, y compuestos tricíclicos condensados descritos en el documento JP 2003171381.

Otros compuestos que son útiles como inhibidores del VIH que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a CD4 soluble, TNX-355, PRO-542, BMS-806, tenofovir disoproxil fumarato, y compuestos descritos en el documento JP 2003119137.

Los compuestos útiles en el tratamiento o manejo de la infección por otros virus distintos del VIH que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a aciclovir, fomivirsen, penciclovir, HPMPC, oxetanocina G, AL-721, cidofovir, inmunoglobina para citomegalovirus, citoveno, fomivganciclovir, famciclovir, foscarnet de sodio, Isis 2922, KNI-272, valaciclovir, virazol ribavirina, valganciclovir, ME-609, PCL-016.

Los compuestos que actúan como inmunomoduladores y que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a AD-439, AD-519, interferón Alfa, AS-101, bropirimina, acemanan, CL246,738, EL10, FP-21399, interferón gamma, factor estimulador de la colonia de macrófagos y granulocitos, IL-2, inmunoglobulina intravenosa,

IMREG-1, IMREG-2, imutiol dietil ditiocarbamato, interferón alfa-2, metionina-encefalina, MTP-PE, factor estimulador de la colonia de granulocitos, remune, rCD4, CD4 humano recombinante soluble, interferón alfa-2, SK&F106528, T4 timopentina soluble, factor de necrosis tumoral (TNF), tucaresol, interferón beta recombinante humano e interferón alfa n-3.

Los antiinfecciosos que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a atovaquona, azitromicina, claritromicina, trimetoprim, trovafloxacina, pirimetamina, daunorrubicina, clindamicina con primaquina, fluconazol, pastil, Ornidyl, eflornitina pentamidina, rifabutina, espiramicina, intraconazol-R51211, trimetrexato, daunorrubicina, eritropoyetina humana recombinante, hormona del crecimiento humana recombinante, acetato de megestrol, testerona y nutrición entérica total.

Los antifúngicos que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a anidulafungina, C31G, caspofungina, DB-289, fluconzaol, itraconazol, ketoconazol, micafungina, posaconazol y voriconazol.

Otros compuestos que se pueden usar combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a acemanan, ansamicina, LM 427, AR177, BMS-232623, BMS-234475, CI-1012, sulfato de curdlan, sulfato de dextrano, estocrin EL1O, hipericina, lobucavir, novapren, secuencia octapeptídica del péptido T, fosfonoformiato de trisodio, probucol y RBC-CD4.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar combinados con agentes antiproliferativos para el tratamiento de afecciones tales como el sarcoma de Kaposi. Dichos agentes incluyen, pero no se limitan a

inhibidores de metaloproteasas de la matriz, A-007, bevacizumab, BMS-275291, halofuginona, interleuquina-12, rituximab, paclitaxel, porfímero de sodio, rebimastat y COL-3.

La elección particular de un agente o agentes adicionales dependerá de una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a el estado del mamífero que se está tratando, la afección o afecciones particulares que se están tratando, la identidad del compuesto o compuestos de la presente invención y el agente o agentes adicionales, y la identidad de cualesquiera compuestos adicionales que se van a usar para tratar al mamífero. La elección particular del compuesto o compuestos de la invención y el agente o agentes adicionales depende del experto en la materia y se puede hacer sin excesiva experimentación.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar combinados con cualquiera de los agentes adicionales anteriores para el tratamiento de un mamífero tal como un ser humano, que padece una infección por el virus VIH, SIDA, complejo relacionado con SIDA (ARC) cualquier otra enfermedad o afección que esté relacionada con la infección por el virus VIH. Dicha combinación se puede administrar a un mamífero de modo que un compuesto o compuestos de la presente invención estén presentes en la misma formulación que los agentes adicionales descritos antes. Alternativamente, dicha combinación se puede administrar a un mamífero que padece una infección por el virus VIH, de modo que el compuesto o compuestos de la presente invención estén presentes en una formulación que está separada de la formulación en la que se encuentra dicho agente adicional. Si el compuesto o compuestos de la presente invención se administran por

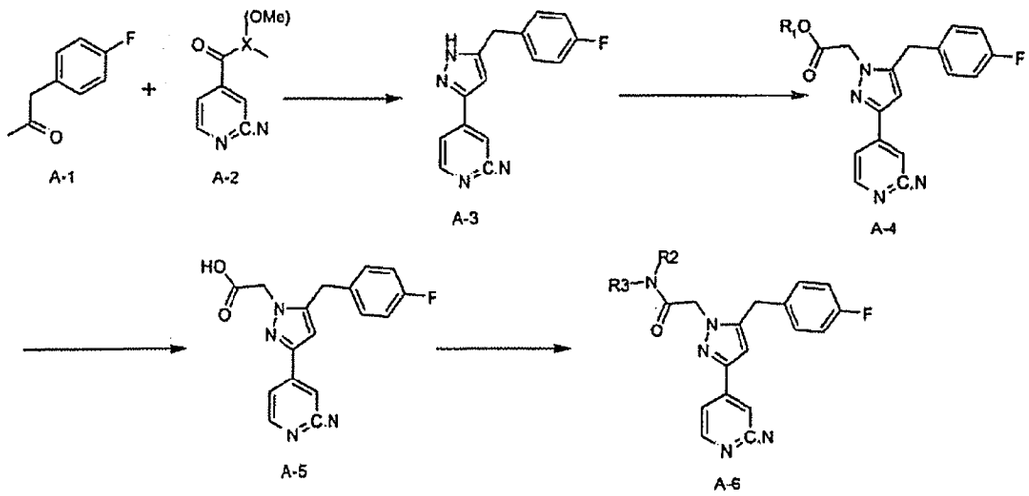
separado del agente adicional, dicha administración se puede producir de forma simultánea o secuencial con un periodo de tiempo adecuado entre ellas. La elección de si incluir el compuesto o compuestos de la presente invención en la misma formulación que el agente o agente adicionales depende del conocimiento del experto en la materia.

Los agentes de la invención se pueden preparar usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis descritos a continuación, usando las técnicas disponibles en la técnica y usando los materiales de partida que se encuentran fácilmente disponibles. Se describe la preparación de determinadas realizaciones de la presente invención con detalle en los siguientes ejemplos, pero los expertos en la materia reconocerán que las preparaciones descritas se pueden adaptar fácilmente a la preparación de otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención se puede realizar por modificaciones evidentes para los expertos en la materia, p. ej., protegiendo adecuadamente los grupos que interfieren, cambiando a otros reactivos adecuados conocidos en la técnica, o haciendo modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas en el presente documento o conocidas en la técnica se pueden adaptar para preparar otros compuestos de la invención.

Como se representa en el esquema A, una fenil-acetona sustituida (tal como la 4-fluorofenilacetona, A-1) se puede tratar con una base adecuada (tal como metóxido sódico) y un carboxilato de alquilo heterocíclico, A-2 (tal como piridina-4-metiléster) o alternativamente un derivado de la amida de Weinreb heterocíclico A-2 (tal como piridazina-4-amida de weinreb), en un disolvente

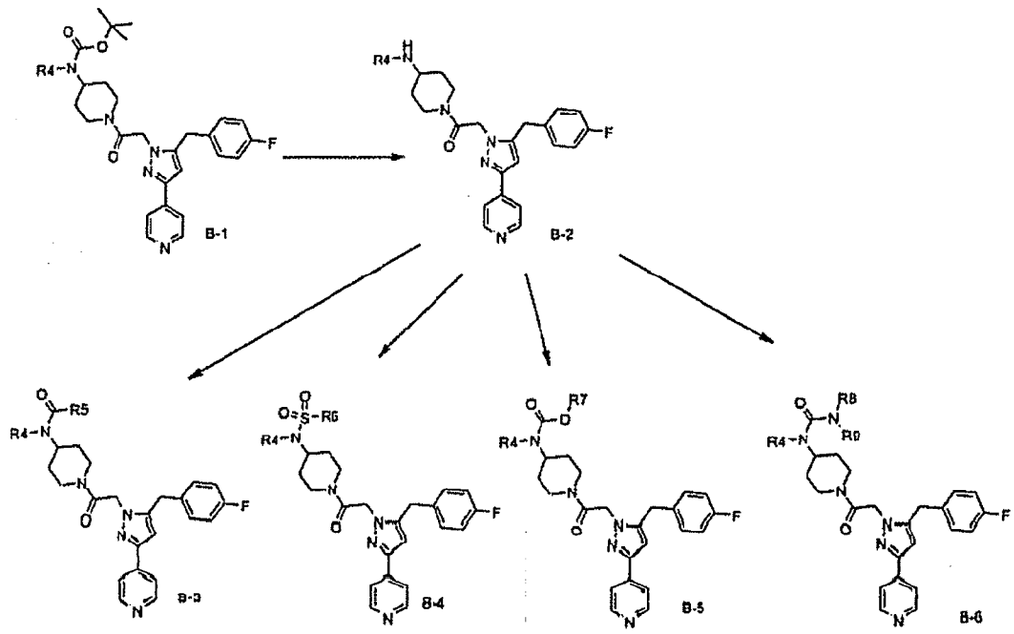
adecuado (tal como THF) para proporcionar el compuesto beta-dicarbonílico. El compuesto beta-dicarbonílico después se puede dejar reaccionar con hidrazina para dar el pirazol, A-3. El pirazol se puede dejar reaccionar con un electrófilo adecuado (tal como bromo-acetato de metilo) en presencia de una base adecuada (tal como hidruro sódico) para proporcionar un pirazol N-sustituido A-4. En el caso en el que los compuestos de pirazol N-sustituidos A-4 se obtengan como una mezcla de regioisómeros, dichos regioisómeros se pueden separar usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia, tal como cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando columnas disponibles en el comercio, sin excesiva experimentación. Los compuestos A-4 se pueden convertir en los correspondientes ácidos A-5 usando condiciones que conocen los expertos en la materia (tales como NaOH acuoso en metanol a temperatura ambiente). El correspondiente ácido después se puede dejar reaccionar con una amina primaria o secundaria, en condiciones que conocen los expertos en la materia (por ejemplo EDCI y HOBt en presencia de una base adecuada tal como N-metilmorfolina o trietilamina) para proporcionar los correspondientes compuestos amida, A-6.

Esquema A



Como se muestra en el esquema B, una amina protegida B-1, preparada de acuerdo con los procedimientos señalados en el esquema A, se puede dejar reaccionar con un reactivo o combinación de reactivos que conocen los expertos en la materia, para llevar a cabo la escisión del grupo protector *N*-BOC, tal como TFA en un disolvente tal como diclorometano, por ejemplo, para dar las aminas desprotegidas B-2. Las condiciones adecuadas para llevar a cabo la escisión del grupo protector están descritas en *Protective Groups in Organic Synthesis,* Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3rd edition, 1999. Después, el compuesto B-2 se puede dejar reaccionar con un agente electrófilo adecuado, tal como un cloruro de acilo, cloruro de sulfonilo, cloroformiato o isocianato, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, para dar los compuestos B-3 a B-6, respectivamente.

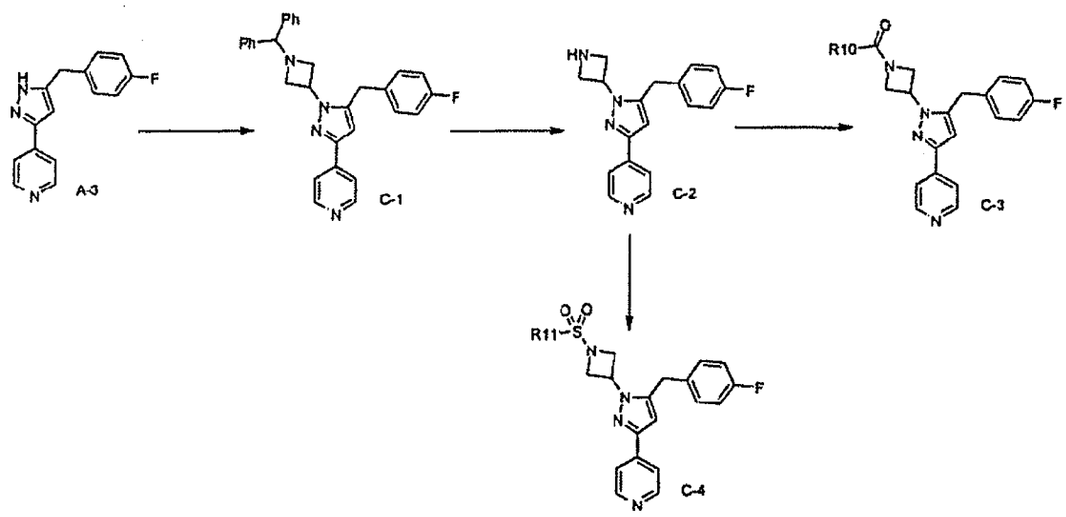
Esquema B:



Como se representa en el esquema C, un compuesto de pirazol, tal como el compuesto A-3, se puede dejar reaccionar con un reactivo o combinación de reactivos, que puede funcionar como un electrófilo alquilo. Por ejemplo, un compuesto A-3 se puede dejar reaccionar con un derivado de azetidina protegido con bencidrilo adecuado en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio, para dar el compuesto C-1. El compuesto C-1 después se puede dejar reaccionar con un reactivo o combinación de reactivos para llevar a cabo la escisión del grupo protector. Por ejemplo, un grupo bencidrilo en un compuesto de fórmula C-1 se puede quitar usando condiciones que conocen los expertos en la materia, tales como el uso de formiato amónico en presencia de paladio sobre carbono (al 5 ó 10% en p/p) en un disolvente adecuado, tal como metanol, a temperatura ambiente, para dar el producto desprotegido C-2. Las condiciones adecuadas para llevar a cabo la

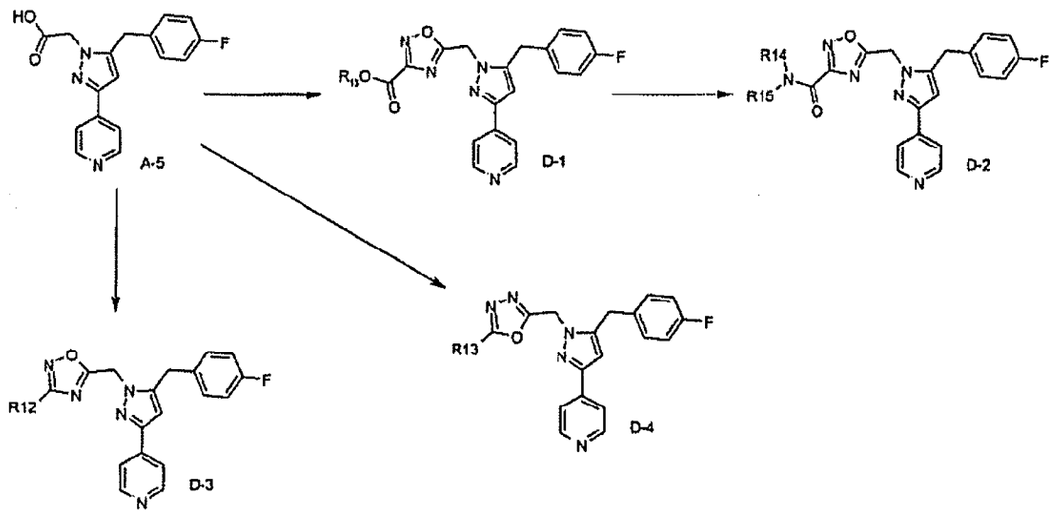
escisión del grupo protector están descritas en *Protective Groups in Organic Synthesis,* Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3rd edition, 1999. El compuesto C-2 después se puede dejar reaccionar con un ácido carboxílico y un reactivo o combinación de reactivos que conocen los expertos en la materia, para proporcionar el compuesto amida C-3. Por ejemplo, el compuesto C-2 se puede dejar reaccionar con un ácido EDCI y HOBt en presencia de una base adecuada, tal como N-metilmorfolina o trietilamina, para dar C-3. Alternativamente, los compuestos de tipo C-3 se pueden preparar por tratamiento de C-2 con un haluro de acilo adecuado, tal como cloruro de acetilo, en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina y un disolvente aprótico adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo o cloroformo. Además, el compuesto C-2 se puede dejar reaccionar con cloruros de sulfonilo, que están disponibles en el comercio o se pueden preparar por procedimientos conocidos para los expertos en la materia, para dar los compuestos sulfonamidas C-4.

Esquema C:



Como se muestra en el esquema D, los compuestos ácidos carboxílicos como A-5 se pueden dejar reaccionar con un reactivo o combinación de reactivos para dar compuestos oxadiazol, tales como los compuestos D-1 y D-3. Por ejemplo, el compuesto ácido carboxílico A-5 se puede dejar reaccionar con CDI o EDCI y HOBt, seguido de tratamiento con una amidoxima para dar un éster intermedio que se puede ciclar a los correspondientes oxadiazoles por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (véase, por ejemplo, *Tetrahedron Letters,* 2001, 42, 1441). Los compuestos amida-oxadiazol, tales como D-2, se pueden preparar tratando los compuestos éster tales como D-1 con una amina primaria o secundaria adecuada en un disolvente adecuado, tal como metanol. Los compuestos 1,3,4-oxadiazol regioisómeros, tales como D-4, se pueden preparar por tratamiento de los compuestos ácidos carboxílicos, tales como A-5, con un agente activante adecuado, tal como CDI, seguido de acoplamiento con hidrazida acética, para formar una dihidrazida intermedia que posteriormente se puede deshidratar con un reactivo o combinación de reactivos, tal como el reactivo de Burgess (véase, *Tett., Lett* 1999, 40 (16), 3275), para proporcionar los compuestos oxadiazoles D-4.

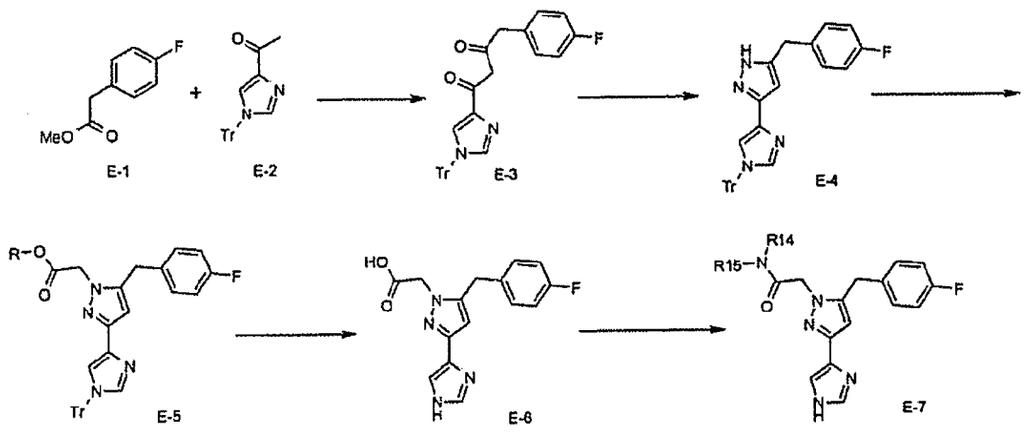
Esquema D:



Como se representa en el esquema E, un compuesto acetato heterocíclico E-2, tal como por ejemplo 1-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)etanona, se puede dejar reaccionar con una base adecuada, tal como metóxido sódico, y un compuesto fenil-acetato E-1, tal como por ejemplo (4-fluorofenil)acetato de metilo, en un disolvente adecuado, tal como THF, para proporcionar el compuesto beta-dicarbonílico E-3. Un compuesto beta-dicarbonílico tal como E-3 se puede dejar reaccionar con hidrazina para dar un compuesto pirazol E-4. Un compuesto pirazol E-4 se puede dejar reaccionar con un agente electrófilo adecuado, tal como bromo-acetato de *terc*-butilo por ejemplo, y una base adecuada, tal como hidruro sódico por ejemplo, para proporcionar un compuesto pirazol *N*-sustituido E-5. El compuesto E-5 se puede obtener como un regioisómero de forma predominante o como una mezcla de regioisómeros, y dichos regioisómeros se pueden separar usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia, tales como cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando columnas disponibles en el comercio, sin excesiva experimentación. Después el compuesto E-5 se puede convertir en el

correspondiente compuesto ácido carboxílico en condiciones que conocen los expertos en la materia, que producirán la desprotección del átomo de nitrógeno del imidazol y convertirán el éster en un ácido carboxílico, tal como el uso de ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como acetonitrilo, para dar el compuesto E-6. Las condiciones adecuadas para realizar la escisión de los grupos protectores están descritas en *Protective Groups in Organic Synthesis,* Greene & Wuts, Wiley-Interscience, New York, 3rd edition, 1999. Después, el compuesto E-6 se puede dejar reaccionar con una amina primaria o secundaria en presencia de un reactivo o combinación de reactivos que conocen los expertos en la materia, por ejemplo EDCI y HOBt, en presencia de una base adecuada tal como N-metilmorfolina y trietilamina, para proporcionar el compuesto amida E-7.

Esquema E:

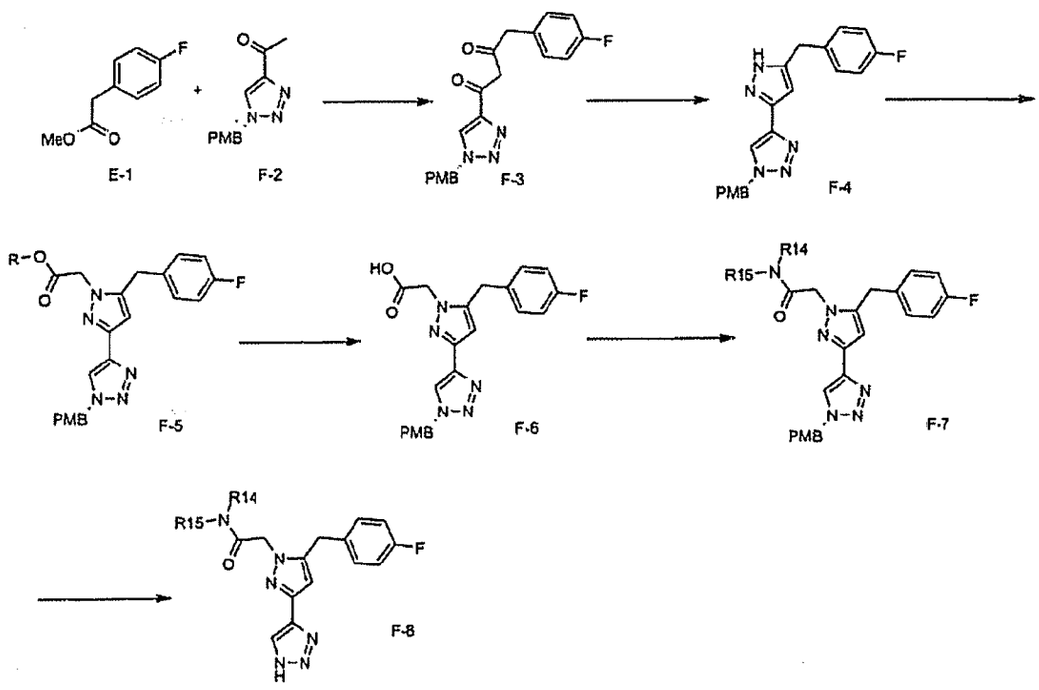


Como se representa en el esquema F, un compuesto acetato heterocíclico F-2, tal como por ejemplo 1-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etanona, se puede dejar reaccionar con una base adecuada, tal como por ejemplo metóxido sódico, y un compuesto fenil-acetato sustituido, tal como por

ejemplo el (4-fluorofenil)acetato de metilo E-1, en un disolvente adecuado, tal como THF, para dar un compuesto beta-dicarbonílico F-3. Después, el compuesto F-3 se puede dejar reaccionar con hidracina proporcionado un compuesto pirazolF-4. El compuesto pirazol F-4 posteriormente se puede dejar que reaccione con un agente electrófilo adecuado, tal como por ejemplo bromo-acetato de *terc*-butilo, y una base tal como por ejemplo hidruro sódico, para dar un compuesto pirazol *N*-sustituido F-5. El compuesto F-5 se puede obtener como un regioisómero de forma predominante o como una mezcla de regioisómeros, y dichos regioisómeros se pueden separar usando procedimientos conocidos para los expertos en la materia, tales como cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) usando columnas disponibles en el comercio, sin excesiva experimentación. Después, el compuesto F-5 se puede dejar reaccionar con un reactivo o combinación de reactivos, por ejemplo hidróxido sódico acuoso en un disolvente orgánico miscible, que realizará la conversión al correspondiente compuesto ácido carboxílico F-6. Después, el compuesto F-6 se puede dejar reaccionar con una amina primaria o secundaria en presencia de un reactivo o combinación de reactivos que conocen los expertos en la materia, por ejemplo EDCI y HOBt en presencia de una base adecuada tal como N-metilmorfolina y trietilamina, para proporcionar el compuesto amida F-7. El grupo protector en el compuesto F-7 después se puede escindir usando un reactivo o combinación de reactivos que conocen los expertos en la materia, tal como tratamiento con ácido trifluoroacético cuando el grupo protector es el para-metoxibencilo, para dar el compuesto F-8. Las condiciones adecuadas para realizar la escisión de los grupos protectores están descritas en *Protective Groups in Organic Synthesis,* Greene & Wuts,

Wiley-Interscience, New York, 3rd edition, 1999.

Esquema F:



La inhibición del sistema de enzimas de citocromo P450 por un compuesto de la presente invención se puede determinar de acuerdo con los procedimientos conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo véase, Morrison, J.F., *Biochim. Biophys. Acta,* 1969,185: 269-86; y Szedlascek, S.E., Ostafe, V., Serban, M., y Vlad, M.O, *Biochem. J.,* 1988, 254:311-312.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sólo se pretende que ilustren realizaciones particulares de la presente invención y no que limiten el alcance de la invención de ninguna forma.

En los ejemplos descritos a continuación, salvo que se indique lo contrario, todas las temperaturas en la siguiente descripción están en grados

Celsius (°C) y todas las partes y porcentajes están en peso, salvo que se indique lo contrario.

Varios materiales de partida y otros reactivos se adquirieron en suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Company o Lancaster Synthesis Ltd., y se usaron sin purificación adicional, salvo que se indique lo contrario.

Las reacciones expuestas a continuación se llevaron a cabo a presión positiva de nitrógeno, argón o con un tubo de secado, a temperatura ambiente (salvo que se exponga lo contrario), en disolventes anhidros. La cromatografía en capa fina analítica se llevó a cabo en placas del gel de sílice sobre vidrio 60°F (15,6°C) 254 (Analtech (0,25 mm)) y se eluyeron con las proporciones de disolventes adecuadas (vol/vol). Las reacciones se ensayaron por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o cromatografía en capa fina (TLC) y se terminaron de acuerdo con el consumo del material de partida. Las placas de TLC se visualizaron por UV, tinción con ácido fosfomolíbdico o tinción con yodo.

Salvo que se indique lo contrario, los espectros de RMN de ^{1}H se registraron en un instrumento Bruker trabajando a 300 MHz, y los espectros de RMN de ^{13}C se registraron a 75 MHz. Los espectros de RMN se obtuvieron como soluciones en DMSO-d6 o $CDCl_3$ (dados en ppm), usando cloroformo como referencia interna (7,25 ppm y 77,00 ppm) o DMSO-d6 (2,50 ppm y 39,52 ppm). Se usaron otros disolventes para RMN cuando fueron necesarios. Cuando se describen multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, an = ancho, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes. Las constantes de

acoplamiento, cuando se dan, se dan en hercios.

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer de FT-IR como aceites puros, como gránulos de KBr o como soluciones en $CDCl_3$, y cuando se dan están en números de onda (cm^{-1}). Los espectros de masas se obtuvieron usando CL/EM o APCI. Todos los puntos de fusión están sin corregir.

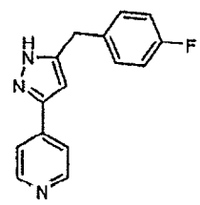
Todos los productos finales tenían una pureza mayor de 95% (por HPLC a las longitudes de onda de 220 nm y 254 nm).

Todos los análisis elementales para los compuestos del presente documento, salvo que se especifique lo contrario, proporcionan los valores del análisis de C, H y N que estaban dentro del 0,4% del valor teórico, y se describen como “C, H, N”.

En los siguientes ejemplos y preparaciones, “LDA” significa diisopropilamiduro de litio, "Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "Me" significa metilo, "Ph" significa fenilo, $(PhO)_2POCl$ significa clorofosfato de difenilo, "HCl" significa ácido clorhídrico, "EtOAc" significa acetato de etilo, "Na_2CO_3" significa carbonato de sodio, "NaOH" significa hidróxido de sodio, "NaCl" significa cloruro sódico, "NEt_3" significa trietilamina , "THF" significa tetrahidrofurano, "DIC" significa diisopropilcarbodiimida, "HOBt" significa hidroxibenzotriazol, "H_2O" significa agua, "$NaHCO_3$" significa hidrógeno-carbonato de sodio, "K_2CO_3” significa carbonato de potasio, "MeOH" significa metanol, "i-PrOAc" significa acetato de isopropilo, "$MgSO_4$” significa sulfato de magnesio, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "AcCl" significa cloruro de acetilo, "CH_2Cl_2" significa cloruro de metileno, "MTBE" significa metil-t-butil-éter, "DMF" significa dimetilformamida, "$SOCl_2$" significa cloruro de tionilo, "H_3PO_4" significa

ácido fosfórico, "CH_3SO_3H" significa ácido metanosulfónico, "Ac_2O" significa anhídrido acético, "CH_3CN" significa aceto-CN, y "KOH" significa hidróxido de potasio.

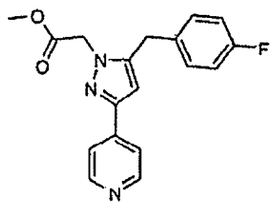
Ejemplo 1: 4-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]piridina



Un matraz de fondo redondo, de 22 litros, de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, termopar y refrigerante de reflujo con adaptador de entrada de N_2, se cargó con THF (6,0 litros), isonicotinato de metilo (259,1 g, 1,89 mol) y 4-fluorofenilacetona (287,5 g, 1,89 mol). Se añadió metóxido sódico (204,3 g, 3,78 mol) en varias porciones. La adición de metóxido sódico es ligeramente exotérmica. La mezcla de reacción se volvió naranja y se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de 2 horas, se verificó la ausencia de isonicotinato de metilo y la formación de la β-dicetona se verificó por CL-EM. Después de la adición de etanol (6 litros) y ácido acético (380 ml), la temperatura de la mezcla de reacción disminuyó hasta 45°C. El refrigerante de reflujo se sustituyó entonces por un embudo de adición y se añadió hidrazina gota a gota (387 g, 6,0 mol). Durante la adición la temperatura de la reacción alcanzó 60°C. Después la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche lentamente, enfriando a temperatura ambiente. La mayor parte de los disolventes se separaron por evaporación en rotavapor. La mezcla de reacción se repartió entre agua (4,5 litros) y acetato de etilo (4,5 litros). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4,5 litros). Las fases

orgánicas combinadas después se lavaron con solución diluida de $NaHCO_3$, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El sólido resultante se trituró con éter (2 litros) y el sólido se aisló por filtración. El sólido se lavó con éter (1,5 litros) hasta que el filtrado fue incoloro. Este procedimiento dio 190 g (40%) del compuesto del título. Se aisló material adicional (5 g) por cromatografía en columna usando metanol al 5%:cloruro de metileno al 95%. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 13,10 (s, 1 H), 8,44 - 8,60 (m, 2H), 768 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,13 (t, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,00 (s, 2H); m/z (APCI+) para $C_{15}H_{12}N_3F$ 254,2 $(M+H)^+$.

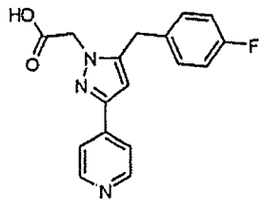
Ejemplo 2: [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetato de metilo



Un matraz de fondo redondo, de 22 litros, de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, adaptador Claisen con un termopar y adaptador de entrada de N_2, y un embudo de adición de 250 ml, se cargó con THF (10 litros) y 4-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]piridina (385,5 g, 1,52 mol). La solución resultante se enfrió a 5ºC usando un baño de agua/hielo/sal. Después se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 66,9 g, 1,67 mol) en varias porciones de modo que la temperatura interna no excediera 15ºC. La mezcla roja resultante se agitó a 5ºC durante 1,5 horas. Después se añadió gota a gota bromoacetato de metilo (254 g, 1,67 mol) a una velocidad tal que la temperatura no excediera 15ºC. La mezcla después se dejó que alcanzara

lentamente la temperatura ambiente a lo largo de la noche. Después la mezcla se filtró a través de celita, y la celita se lavó con acetato de etilo. La mayor parte del THF se separó por evaporación en rotavapor. Después se añadieron acetato de etilo (4 litros) y agua (4 litros). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 3 litros). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La mezcla de isómeros (80:20 por CG-EM) después se eluyó a través de gel de sílice usando acetato de etilo al 100%. Las fracciones que contenían isómeros se concentraron y el sólido se suspendió en éter (3 litros). Después de calentar a ebullición, se añadió acetato de etilo (2 litros) hasta que se disolvió el sólido, seguido de hexanos (4 litros). Después de enfriar durante toda la noche, el sólido se filtró y se secó con vacío reducido para dar el compuesto del título en forma de un sólido rojo (235 g, 47%). RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm 8,56 (d, 2H) 7,61 (d, 2H) 7,20 (t, 2H) 7,03 (t, 2H) 6,42 (s, 1H) 4,86 (s, 2H) 3,96 (s, 2H) 3,71 (s, 3H); m/z (APCI+) para $C_{18}H_{16}N_3O_2F$ 326,1 $(M+H)^+$

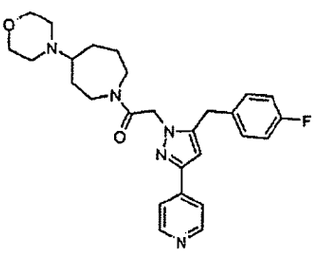
Ejemplo 3: ácido [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acético



Un matraz de fondo redondo de 12 litros, de tres bocas, equipado con un agitador mecánico se cargó con [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetato de metilo (235 g, 0,72 mol), THF (3,5 litros), metanol (1,2 litros) y

LiOH 2 M (1,2 litros). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Cuando la CL-EM mostró la ausencia de material de partida, la mayor parte del THF se separó por evaporación en rotavapor. Después la solución se acidificó con HCl 2 M (pH = 3) y el precipitado blanco se filtró y se lavó con agua. Después de secar a presión reducida, se obtuvieron 210 g (93%) del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,53 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,57 (s. 1H), 5,00 (s, 2H), 4,01 (s, 2H); m/z (APCI+) para $C_{17}H_{14}N_3O_2F$ 312,2 $(M+H)^+$.

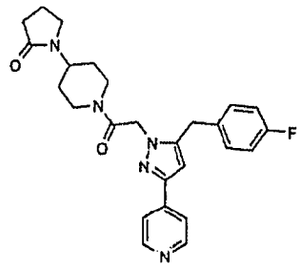
Ejemplo 4: 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}-4-morfolin-4-ilazepán, sal del ácido maleico



A una solución de ácido [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acético (150 mg, 0,48 mmol) en DMA (3 ml) a temperatura ambiente se añadió HOBt (72 mg, 0,53 mmol), EDCI (102 mg, 0,53 mmol), NMM (0,24 ml, 2,16 mmol) y diclorhidrato del 4-morfolin-4-ilazepán (185 mg, 0,72 mmol) y la mezcla se trató con ultrasonidos hasta una suspensión fina y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los productos volátiles se separaron con alto vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (70 ml) y agua (25 ml). Se separó la fase acuosa y la orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se separaron los componentes volátiles para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage (columna 25M, eluyendo

con gradiente de DCM/MeOH/NH_4OH) para dar el compuesto original en forma de una goma incolora. El compuesto original se recogió en EtOAc (7 ml) y se añadió una solución de ácido maleico (112 mg, 0,96 mmol) en EtOAc (3 ml con ultrasonidos) con agitación. El sólido que precipitó se recogió y se lavó con EtOAc (50 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 184 mg, 59% (1,5 eq. de ácido maleico presente) RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,54 (2H, d, J=5,81 Hz) 7,68 (2H, d, J=5,31 Hz) 7,29 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz) 7,03 - 7,20 (2H, m) 6,54 (1H, s) 6,09 (3H, s) 5,02 - 5,37 (2H, m) 3,95 (2H, s) 3,02 - 3,91 (13H, m) 1,42 - 2,38 (6H, m); m/z (APCI+) para $C_{27}H_{32}N_5O_2F$ 478,1 $(M+H)^+$.

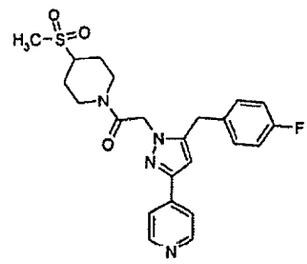
Ejemplo 5: 1-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona



A una solución de ácido [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acético (164 mg, 0,53 mmol) en DMA (3 ml) a temperatura ambiente se añadió HOBt (78 mg, 0,58 mmol), EDCI (111 mg, 0,58 mmol), NMM (0,20 ml, 1,84 mmol) y clorhidrato de 1-piperidin-4-ilpirrolidin-2-ona (150 mg, 0,73 mmol) y la mezcla se trató con ultrasonidos hasta una suspensión fina y se agitó durante 64 horas a temperatura ambiente. Los productos volátiles se separaron con alto vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (70 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se separó y la orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (30 ml), salmuera (30

ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se separaron los componentes volátiles para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 123 mg, 51%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,51- 8,54 (2H, m), 7,64 - 7,69 (2H, m), 7,25 - 7,35 (2H, m), 7,11- 7,21 (2 H, m), 6,53 (1H, s), 5,11- 5,28 (2H, m), 4,37 (1H, d, J=13,14 Hz), 3,90 - 4,05 (4H, m), 3,23 - 3,31 (2H, m), 3,08 - 3,20 (1H, m), 2,57 - 2,70 (1H, m), 2,22 (2H, t, J=8,08 Hz), 1,84 - 1,95 (2H, m), 1,40 - 1,73 (4H, m); m/z (APCI+) para $C_{26}H_{28}N_5O_2F$ 462,2 $(M+H)^+$.

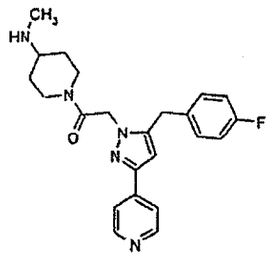
Ejemplo 6: 4-(5-(4-fluorobencil)-1-{2-[4-(metilsulfonil)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-1*H*-pirazol-3-il)piridina



A una solución de ácido [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acético (150 mg, 0 48 mmol) en DMA (3 ml) a temperatura ambiente se añade HOBt (72 mg, 0,53 mmol), EDCI (102 mg, 0,53 mmol), NMM (0,13 ml, 1,20 mmol) y 4-(metilsulfonil)piperidina (117 mg, 0,72 mmol) y la mezcla se trató con ultrasonidos hasta una suspensión fina y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los productos volátiles se separaron con alto vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (70 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se separó y la orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se separaron los componentes volátiles para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, 144 mg, 66%, RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,46 - 8,56 (2H, m), 7,60 - 7,71 (2H, m), 7,25 -

7,37 (2H, m), 7 07 - 7,19 (2H, m), 6,53 (1H, s), 5,10 - 5,41 (2H, m), 440 (1H, d, J=13,14 Hz), 3,97 - 4,15 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,34 - 349 (1H, m), 3,12 (1H, t, J=12,00 Hz), 2,96 (3H, s), 2,64 (1H, t, J=11,62 Hz), 2,06 (2H, d, J=12,88 Hz), 1,59 - 1,79 (1H, m), 1,36 - 1,54 (1H, m); m/z (APCI+) para $C_{23}H_{25}N_4O_3F$ 457,1 $(M+H)^+$.

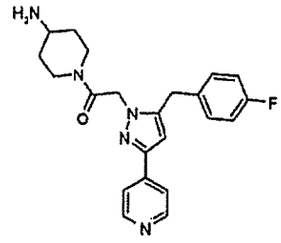
Ejemplo 7: **1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}-*N*-metilpiperidin-4-amina**



A una suspensión de ácido [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acético (3,75 g, 12,06 mmol) en DMA (40 ml) a temperatura ambiente se añadió HOBt (1,79 g, 13,26 mmol), EDCI (2,54 g, 13,26 mmol), NMM (3,31 ml, 15 mmol) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *terc*-butilo (2,84 g, 13,26 mmol) y la mezcla se trató con ultrasonidos hasta dar una disolución y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los productos volátiles se separaron con alto vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y la orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (100 ml), agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se separaron los componentes volátiles para dar el (1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metilcarbamato de *terc*-butilo en forma de un sólido blanco. Después este se recogió en DCM (40 ml) y se añadió TFA (40 ml) con agitación y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18

horas. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se suspendió en DCM (200 ml) y se añadió NaOH 2 M (200 ml) con agitación. La solución bifásica después se agitó durante 15 minutos y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se separaron los componentes volátiles para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage (cartucho 45M) eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH/NH_4OH para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 4,6 g, 94% RMN ^1H (400 MHz, DMSOD6) δ ppm 8,52 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,15 (t, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,16 (q, 2H), 4,04 (d, 1H), 3 95 (s, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,07 - 3,17 (m, 1H), 2,76 - 2,89 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,71-1,86 (m, 2H), 159 - 1,65 (m, 1H), 1,18 - 1,31 (m, 1H), 1,03 - 1,14 (m, 1H); m/z (APCI+) para $C_{23}H_{26}N_5OF$ 408,2 $(M+H)^+$.

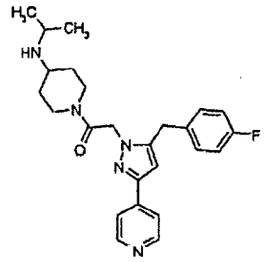
Ejemplo 8: 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-amina



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 7, excepto que se usaron el ácido [5-(4-fluorobencil)-3-piridil-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acético (3,40 g, 10,93 mmol) y el piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,36 g, 12,02 mmol). El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanquecino 3,8 g, 90%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,53 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,16 (q, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,78 (d, 1H),

3,07 (t, 1H), 2,68 - 2,83 (m, 2H), 1,63 - 1,79 (m, 2H), 1,13 - 1,28 (m, 1H), 0,99 - 1,12 (m, 1H); m/z (APCI+) para $C_{22}H_{24}N_5OF$ 394,2 $(M+H)^+$.

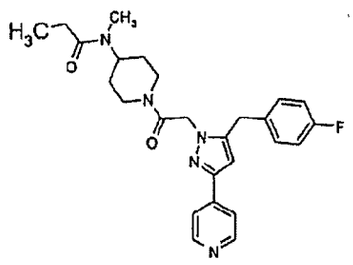
Ejemplo 9: 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}-*N*-isopropilpiperidin-4-amina



A una solución de 1-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-amina (0,3 g, 0,76 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió acetona (56 µl, 0,76 mmol) y la solución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A esto le siguió la adición de $NaBH(OAc)_3$ (0,242 g, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml) y NaOH 2 M y la solución bifásica se agitó durante 20 minutos. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90:10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,19 g, 44%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,51 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,13 - 5,20 (m, 2H), 4,07 - 4,16 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,77 - 3,87 (m, 1H), 3,04 - 3,14 (m, 1H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 2,69 - 2,79 (m, 2H), 1,72 - 1,86 (m, 5H); m/z (APCI+) para $C_{25}H_{30}N_5OF$ 436,1 $(M+H)^+$.

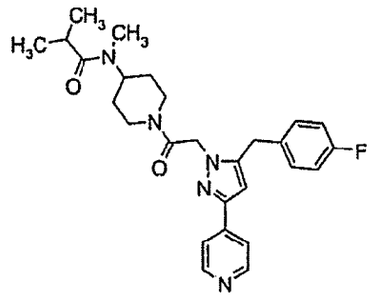
Ejemplo 10: *N*-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-

il]acetil}piperidin-4-il)-*N*-metilpropanamida



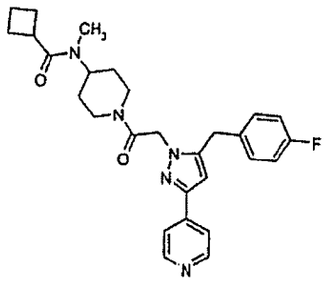
A una solución de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}-*N*-metilpiperidin-4-amina (150 mg, 0,37 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (56 µl, 0,40 mmol) seguido de cloruro de propanoilo (32 µl, 0,37 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Después la solución se cargó directamente en una columna Biotage 25M prehumedecida para la cromatografía ultrarrápida y se eluyó con MeOH/DCM al 2 - 8% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 108 mg, 63%. RMN ^{1}H (mezcla de rotámeros, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,57 - 7,76 (2H, m), 7,30 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz), 7,15 (2H, t, J=8,84 Hz), 6,52 (1H, s), 5,05 - 5,43 (2H, m), 4,46 - 4,62 (0,5H, m), 4,38 (1H, d, J=12,63 Hz), 3,85 - 4,00 (3,5H, m), 3,05 - 3,23 (1H, m), 2,77 (2H, s), 2,65 (1H, s), 2,55 - 2,63 (1H, m), 2,39 (1H, c, J=7,33 Hz), 2,29 (1H, q, J=7,33 Hz), 1,41-1,80 (4H, m), 0,98 (3H, c, J=7,49 Hz); m/z (APCI+) para $C_{26}H_{30}0N_5O_2F$ 464,2 $(M+H)^+$.

<u>Ejemplo 11</u>: *N*-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N*,2-dimetilpropanamida



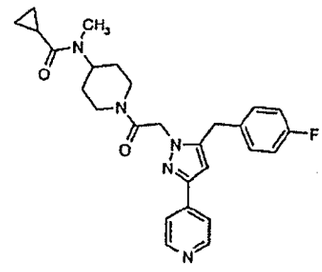
A una solución de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}-*N*-metilpiperidin-4-amina (150 mg, 0,37 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (56 µl, 0,40 mmol) seguido de cloruro de 2-metilpropanoilo (32 µl, 0,37 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Después la solución se cargó directamente en una columna Biotage 25M prehumedecida para la cromatografía ultrarrápida y se eluyó con MeOH/DCM al 2 - 8% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 147 mg, 83%. RMN ^{1}H (mezcla de rotámeros, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,47 - 8,60 (2H, m) 7,62 - 7,72 (2H, m) 7,31 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz) 7,15 (2H, t, J=8,97 Hz) 6,53 (1H, s) 5,07 - 5,35 (2H, m) 4,43 - 4,61 (0,5H, m) 4,38 (1H, d, J=12,88 Hz) 3,95 (3,5H, s) 3,05 - 3,29 (1H, m) 2,88 - 3,04 (0,5H, m) 2,53 - 2,89 (4,5H, m) 1,39 -1,86 (4H, m) 0,91-1,08 (6H, m); m/z (APCI+) para $C_{27}H_{32}N_5O_2F$ 478,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12: *N*-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N*-metilciclobutanocarboxamida



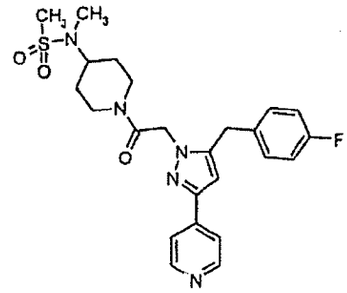
A una solución de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}-*N*-metilpiperidin-4-amina (150 mg, 0,37 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (56 µl, 0,40 mmol) seguido de cloruro de ciclobutanocarbonilo (42 µl, 0,37 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Después la solución se cargó directamente en una columna Biotage 25M prehumedecida para la cromatografía ultrarrápida y se eluyó con MeOH/DCM al 2 - 8% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 154 mg, 85%; RMN ^{1}H (mezcla de rotámeros, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=6,06 Hz), 7,66 (2H, d, J=6,06 Hz), 7 30 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz), 7,15 (2H, t, J=8,97 Hz), 6,52 (1H, s), 5,08 - 5,33 (2H, m), 4,42 - 4,57 (0,5H, m), 4,38 (1H, d, J=13,39 Hz), 3,95 (3H, s), 3,64 - 3,79 (0,5H, m), 3,36 - 3,48 (0,5H, m), 3-24 - 3,34 (0,5H, m), 3,03 - 3 20 (1H, m), 2,55 - 2,76 (4 H, m), 2 01- 2,28 (4H, m), 1,39 - 1,99 (6H, m); m/z (APCI+) para $C_{28}H_{32}N_5O_2F$ 490,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 13: *N*-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N*-metilciclopropanocarboxamida



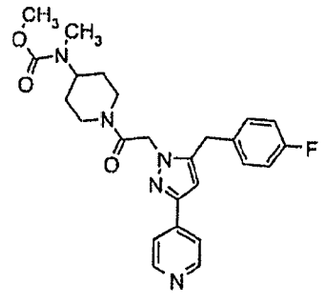
A una solución de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}-*N*-metilpiperidin-4-amina (150 mg, 0,37 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (56 µl, 0,40 mmol) seguido de cloruro de ciclopropanocarbonilo (34 µl, 0,37 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Después la solución se cargó directamente en una columna Biotage 25M prehumedecida para la cromatografía ultrarrápida y se eluyó con MeOH/DCM al 2 - 8% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 162 mg, 92%. RMN ^{1}H (se distinguen rotámeros, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,43 - 8,59 (2H, m), 7,59 - 7,72 (2H, m), 7,31 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz), 7,15 (2H, t, J=8,84 Hz), 6,52 (1H, s), 5,10 - 5,36 (2H, m), 4,22 - 4,60 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,03 - 3,26 (1H, m), 2,53 - 3,01 (4H, m), 1,42 - 2,10 (5H, m), 0,62 -0,79 (4H, m); m/z (APCI+) para $C_{27}H_{30}N_5O_2F$ 476,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14: *N*-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N*-metilmetanosulfonamida



A una solución de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-*N*-metilpiperidin-4-amina (150 mg, 0,37 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (56 µl, 0,40 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (29 µl, 0,37 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Después la solución se cargó directamente en una columna Biotage 25M prehumedecida para la cromatografía ultrarrápida y se eluyó con MeOH/DCM al 2 - 8% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 137 mg, 76%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,47 - 8,56 (2H, m), 7,61- 7,68 (2H, m), 7,23 - 7,35 (2H, m), 7,03 - 7,19 (2H, m), 6,52 (1H, s), 5,10 - 5,29 (2H, m), 4,37 (1H, d, J=13,39 Hz), 3,90 - 3,99 (3H, m), 3,74 - 3,89 (1H, m), 3,06 - 3,19 (1H, m), 2,93 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,58 -2,65 (1H, m), 1,62 - 1,77 (3H, m), 1,42 - 1,59 (1H, m); m/z (APCI+) para $C_{24}H_{28}N_5O_3FS$ 486,2 $(M+H)^+$.

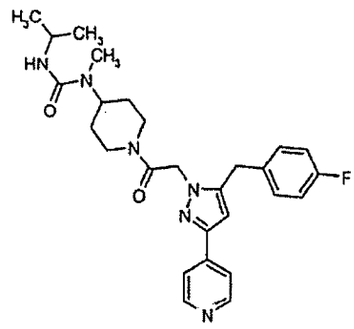
<u>Ejemplo 15</u>: (1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metilcarbamato de metilo



A una solución de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}-*N*-metilpiperidin-4-amina (150 mg, 0,37 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (56 µl, 0,40 mmol) seguido de cloroformiato de metilo (29 µl, 0,37 mmol) y la solución se agitó durante 10

minutos. Después la solución se cargó directamente en una columna Biotage 25M prehumedecida para la cromatografía ultrarrápida y se eluyó con MeOH/DCM al 2 - 8% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 122 mg, 71%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=4,80 Hz), 7,66 (2H, d, J=5,05 Hz), 7,30 (2H, dd, J=8,34, 5,81 Hz), 7,15 (2H, t, J=8,72 Hz), 6,52 (1H, s), 5,10 - 5,27 (2H, m), 4,38 (1H, d, J=12,63 Hz), 3,99 - 4,16 (1H, m), 3,85-4,00 (3H, m), 3,59 (3H, s), 3,04 – 3,16 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,56 - 2,67 (1H, m), 1,41-1,75 (4H, m); m/z (APCI+) para $C_{25}H_{28}N_5O_3F$ 466,2 $(M+H)^+$.

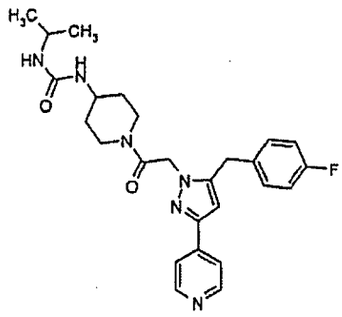
Ejemplo 16: *N*-(1-{5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N'*-isopropil-*N*-metilurea



A una solución de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}-*N*-metilpiperidin-4-amina (150 mg, 0,37 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de isopropilo (36 µl, 0,37 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Los productos volátiles se separaron a vacío y se separó el agua del residuo formando el azeótropo con EtOAc para dar un sólido que se trituró con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 102 mg, 56%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=6,06 Hz), 7,66 (2H, d, J=6,06 Hz), 7,30 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz),

7,15 (2H, t, J=8,84 Hz), 6,52 (1H, s), 5,87 (1H, d, J=7,58 Hz), 5,05 - 5,30 (2H, m), 4,37 (1H, d, J=12,88 Hz), 4,11- 4,24 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,92 (1H, s), 3,69 - 3,83 (1H, m), 3,08 (1H, t, J=12,13 Hz), 2,54 - 2,65 (4H, m), 1,32 - 1,71 (4H, m), 1,05 (6H, d, J=6,57 Hz); m/z (APCI+) para $C_{27}H_{33}N_6O_2F$ 493,2 $(M+H)^+$

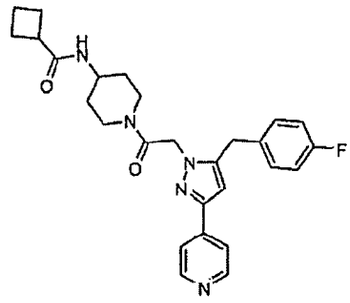
Ejemplo 17: *N*-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-*N'*-isopropilurea



A una solución de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-amina (635 mg, 1,61 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de isopropilo (164 mg, 1,93 mmol) y la solución se agitó a 50°C durante 16 h. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se trituró con agua para dar un sólido blanco, 627 mg, 82%, RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (d, J=6,55 Hz, 6H), 1,08 - 1,21 (m, J=7,18, 7,18 Hz, 1H), 1,23 - 1,39 (m, 1H), 1,65 - 1,90 (m, 2H), 2,81 (t, J=10,95 Hz, 1H), 3,05 - 3,25 (m, J=11,33, 11,33 Hz, 1H), 3,50 - 3,72 (m, 2H), 3,80 (d, J=13,60 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 4,07 (d, J=13,35 Hz, 1H), 5,03 - 5,33 (m, 2H), 5,58 (d, J=7,81 Hz, 1H), 5,75 (d, J=7,81Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,02 - 7,26 (m, 2H), 7,22 - 7,40 (m, 2H), 7,64 - 7,79 (m, 2H), 8,56 (d, J=6,04 Hz, 2H); m/z (APCI+) para $C_{26}H_{31}FN_6O_2$ 479,6 $(M+H)^+$.

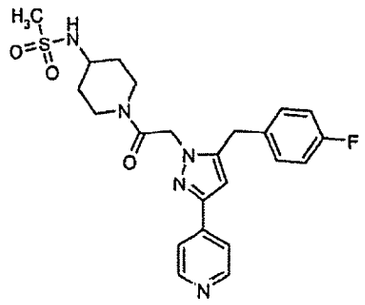
Ejemplo 18: *N*-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-

il]acetil}piperidin-4-il)ciclobutano-carboxamida



A una solución de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-amina (150 mg, 0,38 mmol) en DCM (4 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (56 µl, 0,40 mmol) seguido de cloruro de ciclobutanocarbonilo (43 µl, 0,38 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Después la solución se cargó directamente en una columna Biotage 25M prehumedecida para la cromatografía ultrarrápida y se eluyó con MeOH/DCM al 2 - 8% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 138 mg, 76%, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,43 - 8,56 (2H, m), 7,60 - 7,70 (3H, m), 7,24 - 7,35 (2H, m), 7,09 - 7,21 (2H, m), 6,51 (1H, s), 5,09 - 5,31 (2H, m), 4,13 (1H, d, J=13,39 Hz), 3,93 (2H, s), 3,70 - 3,88 (2H, m), 3,15 (1H, t, J=11,37 Hz), 2,89 - 3,04 (1H, m), 2,69 - 2,82 (1H, m), 2,03 - 2,17 (2H, m), 1,93 - 2,03 (2H, m), 1,81- 1,92 (1H, m), 1,66 - 1,80 (3H, m,) 1,29 - 1,48 (1H, m), 1,13-1,27 (1H, m); m/z (APCI+) para $C_{27}H_{30}N_5O_2F$ 476,2 $(M+H)^+$.

<u>Ejemplo 19</u>: *N*-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida



A una solución de de 1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-amina (1,13 g, 2,87 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió trietilamina (442,0 µl, 3,20 mmol) seguido de cloruro de sulfonilo (223,0 µl, 2,87 mmol) y la reacción se agitó 25°C durante 1 hora. El disolvente se separó a vacío, y el residuo se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se separaron los componentes volátiles. Se separó el agua de la goma resultante formando el azeótropo con EtOAc (2 x 200 ml) para dar un sólido blanco. El sólido blanco se recogió en MeOH (25 ml) con calentamiento y se dejó cristalizar durante toda la noche para dar agujas pequeñas incoloras. El MeOH se decantó y los cristales se lavaron con MeOH (3 x 15 ml), EtOAc (3 x 30 ml) y finalmente hexano (2 x 25 ml, y después 100 ml) y se secaron a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de agujas blancas, 968 mg, 72%. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,53 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (t, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,18 (c, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 3,17 (t, 1H), 2,94 (s, 3 H), 2,80 (t, 1H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 1,41- 1,52 (m, 1H), 1,23- 1,34 (m, 1H); m/z (APCI+) para $C_{23}H_{26}N_5O_3FS$ 472,1 $(M+H)^+$.

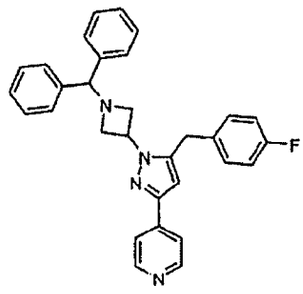
La base libre del compuesto del titulo (2,0 g, 4,24 mmol) se suspendió

en 1,4-dioxano (150 ml) y alcohol isopropílico (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se hizo homogénea después de ~15 min de agitación. A la solución se añadió solución de ácido metanosulfónico 1 N (4,67 ml, 4,67 mmol) y la solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h y después se enfrió en un baño de hielo. La agitación se continuó durante 2 horas adicionales, después de lo cual la mezcla se dejó reposar en un frigorífico durante aproximadamente 16 horas, dando como resultado la formación de un precipitado blanco. El precipitado se aisló por filtración y se secó en un horno a vacío a 40°C durante aproximadamente 8 horas. El sólido (2,05 g) después se suspendió en tolueno seco (125 ml) y se calentó a aproximadamente 90°C con agitación durante aproximadamente 5 horas. El sólido resultante se aisló por filtración y se secó en un horno a vacío a 40°C para dar 1,96 g de la sal de mesilato del compuesto del título. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,85 (d, 2H) 8,29 (d, 2H) 7,39-7,15 (m, 5H) 6,85 (s, 1H) 5,36 (c, 2H) 4,14 (d, 1H) 4,00 (s, 2H) 3,85 (d, 1H) 3,43 (m, 1H) 3,21 (t, 1H) 2,99 (s, 3H) 2,82 (t, 1H) 2,32 (s, 3H) 1,99-1,81 (m, 2H) 1,61-1,25 (m, 2H).

Datos de los picos de PXRD

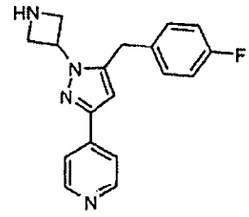
Ángulo (2-theta º)	valor d (Angstrom)
5,81	15,21
6,98	12,65
7,59	11,63
10,26	8,62
13,80	6,41
15,03	5,89
15,85	5,59
17,22	5,15
18,44	4,81
19,32	4,59
19,74	4,49
20,47	4,34
22,31	3,98
23,31	3,81
24,95	3,57
26,22	3,40
27,79	3,21
29,67	3,01
30,23	2,95

Ejemplo 20: **4-[1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]piridina**



A una solución de 4-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]piridina (3,7 g, 14,6 mmol) en DMF (40 ml) se añadió NaH (0,584 g, 14,6 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió 3-yodo-*N*-bencidril-azetidina (5,61 g, 16,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El disolvente se separó a vacío y el residuo se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se separaron los componentes volátiles para dar una mezcla bruta de regioisómeros. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/CH_2Cl_2 5:95) para dar una mezcla limpia de regioisómeros que se separaron por cromatografía de SF para dar el compuesto del título en forma de un sólido liofilizado (2,35 g, 34%. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,62 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,42 (d, 4H), 7,24 - 7,31 (m, 4H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 7,02 - 7,09 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,36 -6,39 (m, 1H), 4,74 - 4,87 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,51- 3,62 (m, 4H); m/z (APCI+) para $C_{32}H_{27}N_4F$ 475,3 $(M+H)^+$.

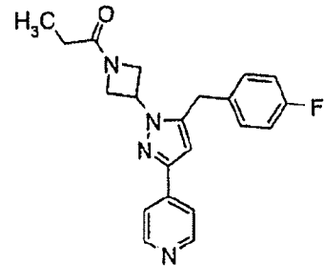
<u>Ejemplo 21</u>: 4-(5-(4-fluorobencil)-1-(azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)piridina



En un matraz cargado con NH_4CO_2H (6,2 g, 98,4 mmol) se añadió MeOH (50 ml) y se agitó hasta tener una solución, seguido de la adición de una solución de 4-[1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-

il]piridina (2,3 g, 4,85 mmol) en EtOAc (50 ml), y la mezcla se agitó hasta una solución homogénea. Esta se añadió a un segundo matraz que contenía Pd/C al 10% (0,84 g) en MeOH (100 ml) en atmósfera de N_2, y la mezcla de reacción se calentó a 57ºC en atmósfera de N_2 durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se separaron por filtración por un conjunto de filtros GF/F. El filtrado se concentró y se diluyó con agua (50 ml) y después se saturó con NaOH. Después, la emulsión se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml) seguido de Et_2O (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH 90:10:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 0,892 g, 60%. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,61 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 6,95 - 7,05 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,91- 5,08 (m, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,61 (t, 2H); m/z (APCI+) para $C_{18}H_{17}N_4F$ 309,2 $(M+H)^+$.

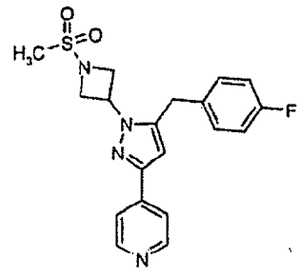
<u>Ejemplo 22</u>: 1-(3-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)propan-1-ona



A una solución de 4-(5-(4-fluorobencil)-1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-3-il)piridina (75 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió cloruro de propionilo (22 µl, 0,24 mmol) y trietilamina (37 µl, 0 26 mmol) y la mezcla de reacción se

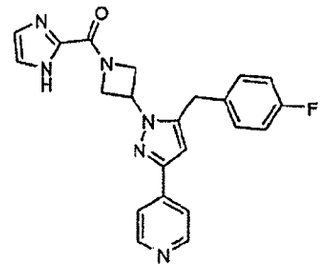
agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la solución se cargó directamente en una columna Biotage 25M prehumedecida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM al 0 - 5%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 68 mg, 78%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,57 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,16 (t, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,25 - 5,34 (m, 1H), 4,32 - 4,45 (m, 2H), 4,07 -4,13 (m, 4H), 2,09 (c, 2H), 0,97 (t, 3H); m/z (APCI+) para $C_{21}H_{21}N_4FO$ 365,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 23: 4-{5-(4-fluorobencil)-1-[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]-1H-pirazol-3-il}piridina



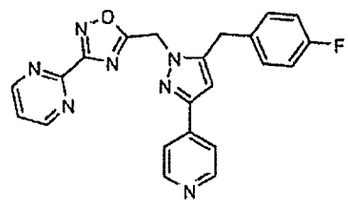
A una solución de 4-(5-(4-fluorobencil)-1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-3-il)piridina (75 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (19 µl, 0,24 mmol) y trietilamina (37 µl, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la solución se cargó directamente en una columna Biotage 25M prehumedecida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/CH_2Cl_2 al 0 - 5%) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 77 mg, 83%. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,58 - 8,67 (2H, m), 7,59 - 7,69 (2H, m), 6,97 - 7,13 (4H, m), 6,49 (1H, s), 4,84 - 4,98 (1H, m), 4,45 (2H, dd, J=8,97, 6,44 Hz), 4,05 (2H, t, J=8,34 Hz), 4,01 (2H, s,) 3,05 (3H, s); m/z (APCI+) para $C_{19}H_{19}N_4O_2SF$ 387,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24: 4-{5-(4-fluorobencil)-1-[1-(1*H*-imidazol-2-ilcarbonil)azetidin-3-il]-1*H*-pirazol-3-il}piridina



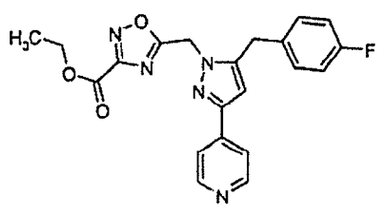
A una suspensión de 4-(5-(4-fluorobencil)-1-(azetidin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il)piridina (85 mg, 0,28 mmol) en DMF (3 ml) se añadió HOBt (45 mg, 0 33 mmol), EDCI (64 mg, 0,33 mmol), NMM (76 µl, 0,69 mmol) seguido de ácido imidazol-2-carboxílico (34 mg, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida Biotage, eluyendo con MeOH/DCM al 2-6% para dar una goma transparente. Se añadió éter (5 ml) y la mezcla se trató con ultrasonidos para dar un precipitado blanco que se filtró, se lavó con éter y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 78 mg, 70%. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 13,04 - 13,12 (m, 1H), 8,54 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,03 - 7,12 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,33 - 5,46 (m, 1H), 4,77 - 4,92 (m, 2H), 4,26 - 4,36 (m, 2H), 4,12 (s, 2H); m/z (APCI+) para $C_{22}H_{19}N_6FO$ 403,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25: 2-(5-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)pirimidina



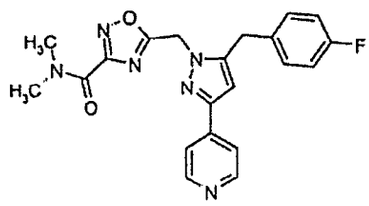
A una suspensión de ácido [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acético (200 mg, 0,64 mmol) en THF (2 ml) y DMF (2 ml) se añadió CDI (240 mg, 1,41 mmol) y se agitó durante 2 horas formando una solución transparente. A esta se añadió *N'*--hidroxipirimidina-2-carboximidamida (115 mg, 0,84 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró para dar la *N'*-({2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}oxi)pirimidina-2-carboximidamida bruta, y se suspendió en THF (2 ml) y se añadió una solución de TBAF (1 M en THF, 0,64 ml, 0,64 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage, eluyendo con MeOH/DCM 2-6% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco céreo, 100 mg, 37%, RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,00 (d, 2H), 8,56 (d, 2H), 7,68 - 7,73 (m, 3H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,18 (s, 2H); m/z (APCI+) para $C_{22}H_{16}N_7FO$ 414,1 $(M+H)^+$.

<u>Ejemplo 26</u>: 5-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó de una forma similar al ejemplo 24 a partir del ácido [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acético (1000 mg, 3,21 mmol) y (2Z)-amino(hidroxi-imino)acetato de etilo (637 mg, 4,82 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 313 mg, 52%. RMN ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,55 - 8,70 (2H, m), 7,62 (2H, dd, J=4,55, 1,52 Hz), 7,13 (2H, dd, J=8,34, 5,31 Hz), 6,99 (2H, t, J=8,72 Hz), 6,48 (1H, s), 5,52 (2H, s), 4,49 (2H, c, J=7,07 Hz), 4,08 (2H, s), 1,43 (3H, t, J=7,07 Hz); m/z (APCI+) para $C_{21}H_{18}N_5O_3F$ 408,1 $(M+H)^+$.

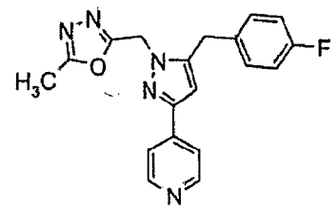
Ejemplo 27: 5-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]metil}-*N,N*-dimetil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida (sal de ácido maleico)



A una suspensión de 5-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (73 mg, 0,18 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió dimetilamina (2 M en MeOH, 4 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH/ CH_2Cl_2 2:98) para dar un aceite transparente. Este se recogió en EtOAc (5 ml) se añadió una solución de ácido maleico (15 mg, 0,13 mmol) en EtOAc (2 ml) a la solución. La suspensión de la sal resultante se agitó durante 30 min, se filtró y se secó durante toda la noche para dar el compuesto del título (57 mg, 89%) en forma de un sólido blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,62 (d, 2H), 7,82 (d, 2H),

7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,12 (t, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (s, 3 H); m/z (APCI+) para $C_{21}H_{19}N_6O_2F$ 407,1 $(M+H)^+$.

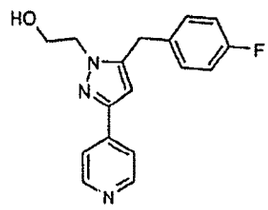
Ejemplo 28: 4-{5-(4-fluorobencil)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-1H-pirazol-3-il}piridina



A una suspensión de ácido [5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acético (300 mg, 0,96 mmol) en THF (5 ml) y DMF (2 ml) se añadió CDI (345 mg, 2,12 mmol) y la suspensión se trató con ultrasonidos durante 5 minutos para dar una solución que se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A esta se añadió hidrazida del ácido acético (210 mg, 2,89 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La suspensión resultante se diluyó con agua (50 ml) y el sólido se filtró y se lavó con agua (30 ml) y EtOAc (50 ml) para dar la N-acetil-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetohidrazida pura. Esta se suspendió en THF (5 ml) y después se añadió reactivo de Burgess (279 mg, 1,17 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se separaron los componentes volátiles. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage, eluyendo con MeOH/DCM al 1- 4% para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 200 mg, 73%. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,50 - 8,68 (2H, m), 7,52 - 7,70 (2H, m),

7,16 (2H, dd, J=8,59, 5,31 Hz), 6,93 - 7,08 (2H, m), 6,44 (1H, s), 5,40 (2H, s), 4,08 (2H, s), 2,47 (3H, s); m/z (APCI+) para $C_{19}H_{16}N_5FO$ 350,1 $(M+H)^+$.

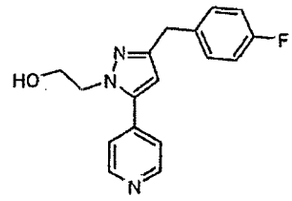
Ejemplo 29: 2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]etanol



A una solución de isonicotinato de metilo (2 g, 14,58 mmol) en THF (50 ml) se añadió 4-fluorofenilacetona (2,54 ml, 18,9 mmol) y se añadió metóxido sódico en polvo (1,6 g, 29,17 mmol) en una porción con agitación. La suspensión resultante se calentó a 75°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió AcOH (3 ml) seguido de EtOH (60 ml) formando una solución naranja oscuro. Después se añadió 2-hidrazinoetanol (3,5 ml, exceso) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Los productos volátiles se separaron a vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (250 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se separaron los componentes volátiles para dar un aceite rojo. La TLC puso de manifiesto una mezcla de regioisómeros que se purificó por cromatografía ultrarrápida Biotage, eluyendo con MeOH/DCM 2 - 6%, y después se separaron por cromatografía de SF quiral para dar isómeros puros que se caracterizaron por RMN NOE. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido blanco, 1,0 g, 23%. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,48 - 8,62 (2H, m), 7,52 - 7,65 (2H, m), 7,14 (2H, dd, J=8,59, 5,31 Hz), 6,94 - 7,08 (2H, m), 638 (1H, s), 4,05 - 4,14 (2H, m), 3,94 - 4,05 (4H, m) 3,42 - 3,60 (1H, m); m/z (APCI+) para $C_{17}H_{16}N_3FO$

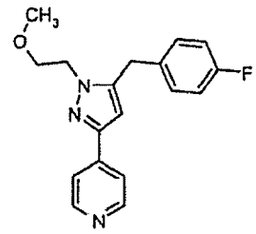
297,9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30: 2-[3-(4-fluorobencil)-5-piridin-4il-1*H*-pirazol-1-il]etanol



El compuesto del título se aisló por cromatografía de SF quiral a partir de la preparación indicada para el ejemplo 29, en forma de un sólido blanco, 817 mg, 19%. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,53 - 8,75 (2H, m), 7,29 - 7,37 (2H, m), 7,17 - 7,29 (2H, m), 6,99 (2H, t, J=8,72 Hz), 6,14 (1H, s), 4,17 - 4,30 (2H, m), 3,99 - 4,09 (2H, m), 3,97 (2H, s), 3,69 - 3,80 (1H, m); m/z (APCI+) para $C_{17}H_{16}N_3FO$ 297,9 $(M+H)^+$.

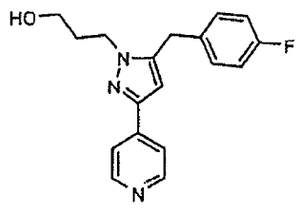
Ejemplo 31: 4-(5-(4-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-3-il)piridina



A una solución de 4-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]piridina (0,122 g, 0,48 mmol) en DMF (3 ml) se añadió NaH (19 mg, 0,48 mmol) y la suspensión se agitó durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. Después se añadió bromuro de metoxietilo (45 µl, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100ºC en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía radial (placa de 2 mm, eluyendo

con EtOAc) para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (90 mg, 60%). RMN ^{1}H (400 MHz, DICLOROMETANO-D2) δ ppm 8,54 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,28 (s, 3H); m/z (APCI+) para $C_{18}H_{18}N_3FO$ 312,0 $(M+H)^+$.

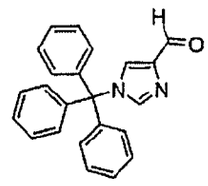
Ejemplo 32: 3-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-1-il)propan-1-ol



A una solución de 4-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]piridina (0,5 g, 1,97 mmol) en DMF (10 ml) se añadió NaH (80 mg, 1,97 mmol) y la suspensión se agitó durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. A esto le siguió la adición de (3-bromopropoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (457 µl, 1,97 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100ºC en atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. El disolvente se separó para dar la 4-(5-(4-fluorobencil)-1-(3-(*terc*-butildimetilsililoxi)propil)-1*H*-pirazol-3-il)piridina bruta que se recogió en THF (10 ml) a 0°C y se añadió TBAF (1 M en THF, 1,97 ml, 1,97 mmol). La mezcla se agitó a 0ºC durante 1 hora seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó el disolvente y el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH / CH_2Cl_2 al 2-5%) y después otra vez usando MeOH/EtOAc al 3% seguido de trituración con Et_2O para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,33 g, 54%). RMN ^{1}H (400 MHz, DICLOROMETANO-D2) δ ppm 8,55 (d, 2H), 7,60 (d, 2H),

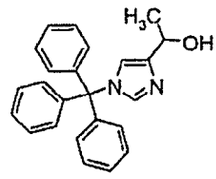
7,16 - 7,24 (m, 2H), 7,04 (t, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,57 (t, 2H), 1,87 - 1,96 (m, 2H); m/z (APCI+) para $C_{18}H_{18}N_3FO$ 312,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33: 1-tritil-1*H*-imidazol-4-carbaldehído



A una solución de 1*H*-imidazol-4-carbaldehído (30,0 g, 0,30 mol) en DMF (200 ml) se añadió Et_3N (70 ml, 0,375 mol) en un baño de hielo, y después se añadió Trt-Cl (105 g, 0,375 mol) en porciones, y la mezcla se agitó a T.a. durante toda la noche. La mezcla se evaporó a vacío y el residuo se lavó con Et_2O anhidro (4 x 50 ml), y el precipitado resultante se secó para dar el compuesto del título (100 g, 100%) en forma de un sólido amarillo.

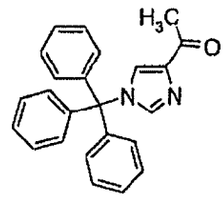
Ejemplo 34: Preparación del producto intermedio 8: 1-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)etanol



A una solución de 1-tritil-1*H*-imidazol-4-carbaldehído (10,0 g, 0,03 mol) en THF anhidro (100 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,4 M en hexano, 52,8 ml, 0,075 mol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a T.a. durante toda la noche. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de NaOH 1 N (3x20 ml), agua (3x20 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se

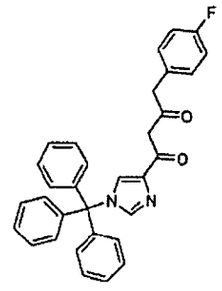
evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:5) para dar el compuesto del título (8,0 g, 75,0%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 35: Preparación del producto intermedio 9: 1-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)etanona



A una solución de 1-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)etanol (4,0 g, 11,3 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (150 ml) se añadió MnO_2 activado (2,5 g, 28,2 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La TLC (EtOAc/éter de petróleo 1:2) mostró que el material de partida se había consumido completamente y la mezcla se filtró. La torta de filtración se lavó con CH_2Cl_2 seco (5x50 ml) y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (4,0 g, 100%) en forma de un sólido blanco.

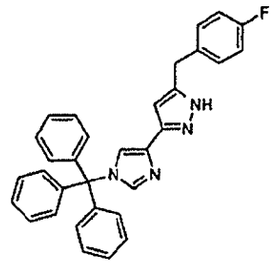
Ejemplo 36: 4-(4-fluorofenil)-1-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)butan-1,3-diona



A una solución de 1-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)etanona (1,5 g, 4,26 mmol)

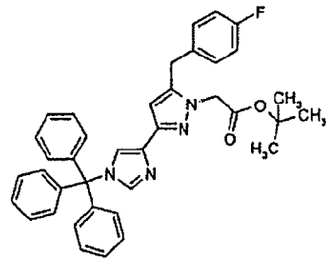
en THF anhidro (25 ml) se añadió NaH (0,23 g, 8,52 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a T.a. durante 2 horas y se añadió (4-fluorofenil)acetato de metilo (1,43 g, 12,78 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:5) para dar el compuesto del título (1,018 g, 48,0%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 37: 5-(4-fluorobencil)-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-pirazol



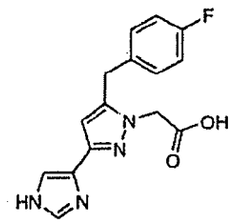
A una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-1-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)butan-1,3-diona (80 g, 0,165 mol) y EtOH anhidro/AcOH (400 ml/100 ml) se añadió $NH_2NH_2.H_2O$ (80 ml, 0,96 mol) gota a gota a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de disolventes se evaporó, el residuo se lavó con Et_2O anhidro (4x250 ml) y el precipitado resultante se secó en un horno para dar el compuesto del título (58,8 g, 73,0%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 38: [5-(4-fluorobencil)-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]acetato de *terc*-butilo



A una solución de 5-(4-fluorobencil)-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)-1H-pirazol (0,5 g, 1,03 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió NaH (0,045 g, 1,10 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a T.a. durante 2 horas y se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (0,24 g, 1,20 mmol) a 0ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a T.a. durante toda la noche. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:1) para dar el compuesto del título (0,4 g, 65,0%) en forma de un sólido blanco.

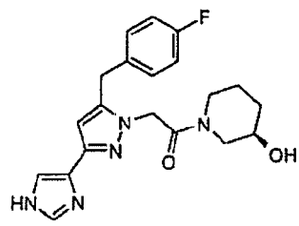
Ejemplo 39: ácido [5-(4-fluorobencil)-3-(1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]acético



A una solución de [5-(4-fluorobencil)-3-(1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]acetato de *terc*-butilo (0,5 g, 0,80 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió gota a gota TFA (10 ml) a 0ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0ºC durante 2 horas. El disolvente se separó a vacío y el residuo se lavó con Et_2O (3x10 ml) y se secó en un horno para dar el compuesto del título (0,2 g, 80,0%) en forma de un sólido blanco.

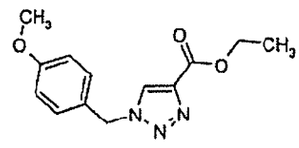
Ejemplo 40: (3*R*)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-(1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-

pirazol-1-il]acetil}piperidin-3-ol



Una mezcla de ácido [5-(4-fluorobencil)-3-(1*H*-imidazol-4-il)-1*H*-pirazol-1-il]acético (0,5 g, 1,67 mmol), (R)-piperidin-3-ol (0,30 g, 2,50 mmol), EDCI (0,58 g, 3,0 mmol), HOBt (0,40 g, 3,0 mmol) y NMM (1,0 ml, 10,0 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se diluyó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3x5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de NaOH 1 N (3x10 ml), agua (3x5 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:4) para dar el material bruto (201,0 mg), que después se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (100 mg, 15%) en forma de un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, MeOD): δ ppm 8,837 (s, 1H), 7,699 (s, 1H), 7,303 (m, 2H), 7,078 (m, 2H), 6,337 (s, 1H), 3,992-3,039 (m, 7H), 1,994-1,400 (m, 4H).

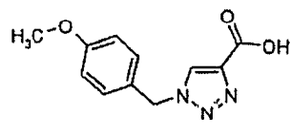
Ejemplo 41: Preparación del producto intermedio 14: 1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo



A una solución de *para*-metoxibencil-azida (125,0 g, 0,77 mol) en DMF

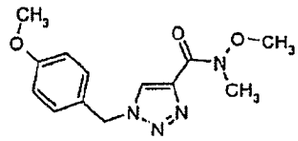
anhidro (300 ml) se añadió gota a gota éster de etilo del ácido propiónico (166 g, 1,77 mol) a 0ºC. Después de la adición, la mezcla se agitó a T.a. durante toda la noche. La mezcla se evaporó a vacío para dar el compuesto del título bruto (190,0 g, 95,0%) en forma de un aceite amarillo que se usó sin más purificación.

Ejemplo 42: ácido 1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico



A una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (190,0 g, 0,73 mol) y MeOH/H_2O (350 ml/100 ml) se añadió LiOH.H_2O (42,0 g, 0,97 mol) en porciones a 0ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó, el residuo se diluyó con agua (250 ml), y después se extrajo con Et_2O (3x75 ml) para separar las impurezas neutras. La fase acuosa se ajustó a pH = 3-4 con HCl concentrado y el precipitado se filtró para dar el compuesto del título (160 g, 94,0%) en forma de un sólido blanco.

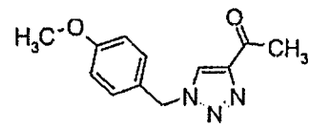
Ejemplo 43: *N*-metoxi-1-(4-metoxibencil)-*N*-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida



A una solución de ácido 1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (33,0 g, 0,14 mol) en CH_2Cl_2 anhidro (80 ml) se añadió CDI (27,5 g, 0,16 mol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a T.a. durante 1 hora, y después se

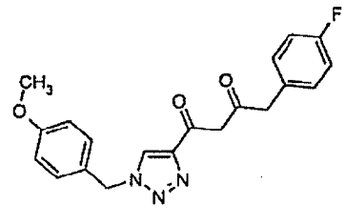
añadió *O,N*-dimetil-hidroxilamina (14,5 g, 0,15 mol) y la mezcla se agitó a T.a. durante toda la noche. La mezcla se diluyó con agua (120 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x50 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el compuesto del título (35,0 g, 84,4%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 44: 1-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etanona



A una solución de *N*-metoxi-1-(4-metoxibencil)-*N*-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (8,0 g, 0,03 mol) en THF anhidro (75 ml) se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3,0 M en hexano, 20 ml, 0,058 mol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó a T.a. durante toda la noche. La mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y después se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución acuosa de NaOH 1 N (3x20 ml), agua (3x20 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron para dar el compuesto del título (8,0 g, 75,0%) en forma de un sólido blanco.

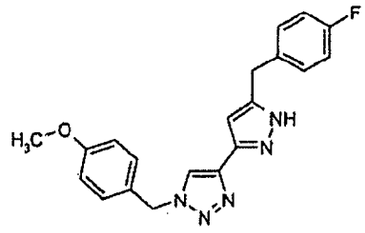
Ejemplo 45: 4-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]butan-1,3-diona



A una solución de 1-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]etanona (1,0

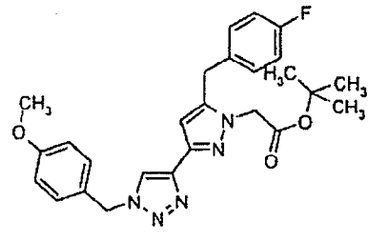
g, 4 30 mmol) en THF anhidro (25 ml) se añadió NaH (0,38 g, 9,5 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a T.a. durante 1 hora y se añadió el éster de metilo del ácido (4-fluorofenil)acético (1,67 g, 10,0 mmol) a 0ºC y la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:5) para dar el compuesto del título (0,6 g, 38,0%) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo 46: 4-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol



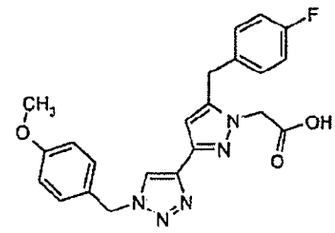
A una mezcla de 4-(4-fluorofenil)-1-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]butan-1,3-diona (0,6 g, 1,6 mmol) y EtOH anhidro/AcOH (20 ml/5 ml) se añadió gota a gota $NH_2NH_2.H_2O$ (1,0 ml, 9,6 mmol) a 0ºC y la mezcla se agitó a T.a. durante toda la noche. La mezcla se evaporó, el residuo se lavó con Et_2O anhidro (4x5 ml) y el precipitado resultante se secó en un horno para dar el compuesto del título (0,5 g, 84,0%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 47: {5-(4-fluorobencil)-3-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-1H-pirazol-1-il}acetato de *terc*-butilo



A una solución de 4-[5-(4-fluorobencil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol (19,0 g, 0,052 mol) en THF anhidro (100 ml) se añadió NaH (2,6 g, 0,06 mol) a 0°C y la mezcla se agitó a T.a. durante 2 horas. Después se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (12,5 g, 0,057 mol) a 0°C y la mezcla se agitó a T.a. durante 2 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:1) para dar el compuesto del título (20,0 g, 76,0%) en forma de un sólido amarillo.

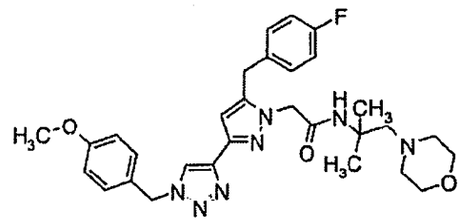
<u>Ejemplo 48</u>: ácido {5-(4-fluorobencil)-3-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-1*H*-pirazol-1-il}acético



A una solución de {5-(4-fluorobencil)-3-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-1*H*-pirazol-1-il}acetato de *terc*-butilo (14,0 g, 29,3 mmol) en una mezcla de disolventes de MeOH/THF (60 ml/20 ml) se añadió una solución de NaOH (3,5 g, 88 mmol) en H_2O (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura durante 1 hora. La mezcla se evaporó y el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se lavó con EtOAc (2x100 ml). La capa acuosa se ajustó a pH

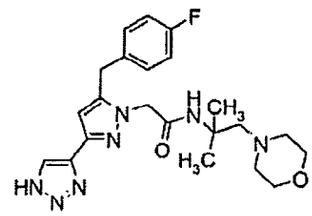
= 3-4 con HCl concentrado. El precipitado se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (11,0 g, 90,0%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 49: *N*-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-2-{5-(4-fluorobencil)-3-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-1H-pirazol-1-il}acetamida



Una mezcla de ácido {5-(4-fluorobencil)-3-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-1*H*-pirazol-1-il}acético (1,0 g, 2,37 mmol), 1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-etilamina (0,375 g, 2,37 mmol), HATU (0,71 g, 2,85 mmol) y Et_3N (0,71 g, 7,1 mol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trató con agua (50 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el compuesto del título bruto (1,3 g, 92%) en forma de un aceite amarillo que se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

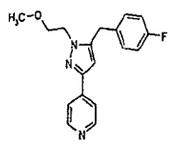
Ejemplo 50: *N*-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-2-[5-(4-fluorobencil)-3-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetamida

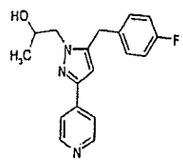
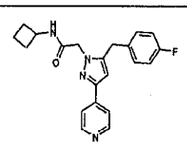
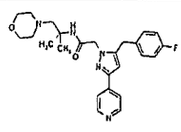


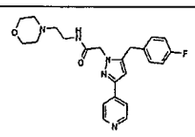
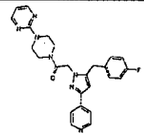
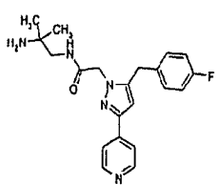
Una solución de *N*-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-2-{5-(4-fluorobencil)-3-

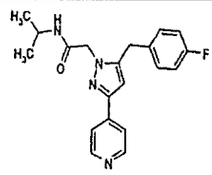
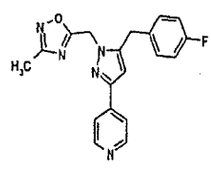
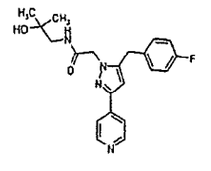
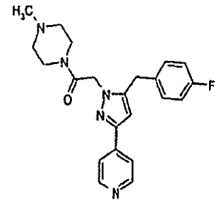
[1-(4-metoxibencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]-1*H*-pirazol-1-il}acetamida (1,3 g, 2,31 mmol) en TFA (30 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró a vacío y el resido se trató con agua (30 ml) y CH_2Cl_2 (40 ml). La mezcla se ajustó a pH 8-9 con Et_3N. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (380 mg, 38%) en forma de un jarabe amarillo. RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,003 (s, 1H), 7,322 (m, 2H), 7,100 (m 2H), 6,399 (s, 1H), 4,916 (m, 3H), 4,089 (s, 2H), 3,899-3,189 (m, 9H), 1,472 (s, 6H).

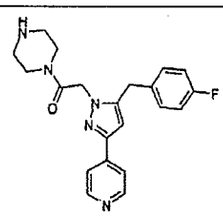
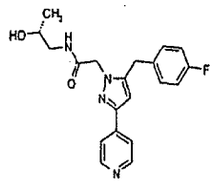
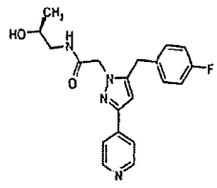
Ejemplos 51 a 133: Los expertos en la materia pueden preparar los Ejemplos 51 a 133, que se encuentran en la siguiente tabla, sin excesiva experimentación, modificando de forma adecuada los procedimientos, reactivos y materiales de partida descritos antes para preparar los Ejemplos 1 a 50. Los materiales de partida adecuados para preparar los Ejemplos 51 a 133 están disponibles en el comercio o los pueden preparar los expertos en la materia sin excesiva experimentación.

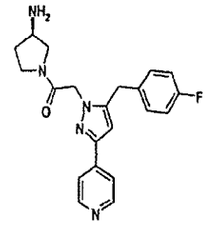
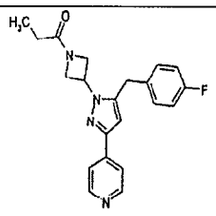
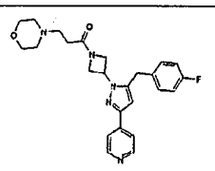
Ejem -plo nº	Estructura	Nombre	RMN ^1H
51		4-[5-(4-fluorobencil)-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-3-il]piridina	(400 MHz, DICLOROMETANO-D2) δ ppm 8,54 (d, 2H) 7,61 (d, 2H) 7,18 - 7 24 (m, 2H) 7,03 (t, 2H) 6,32 (s, 1H) 4,19 (t, 2H) 4,05 (s, 2H) 3,72 (t, 2H) 3,28 (s, 3H)

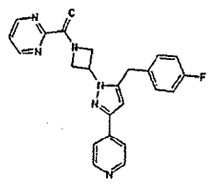
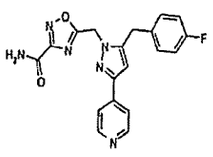
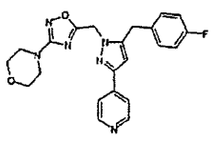
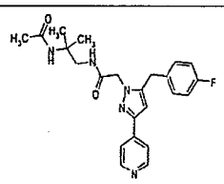
52		1-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]propan-2-ol	(400 MHz, DICLOROMETANO-D2) δ ppm 8,56 (d, 2H) 7,62 (d, 2H) 7,14 - 7,23 (m, 2H) 7,03 (t, 2H) 6,41 (s, 1H) 4,11-4,19 (m, 1H) 4,01- 4,06 (m, 2H) 3,81-3,91 (m, 1H) 3,71-3,75 (m, 1H) 1,16 (d, 3H)
53		N-ciclobutil-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida	(400 MHz, DICLOROMETANO-D2) δ ppm 8,59 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) 7,14 - 7,25 (m, 2H) 7,02 (t, 2H) 6 50 (s, 1H) 5,88-6 03 (m, 1H) 4 68 (s, 2H) 4,17-4,33 (m, 1H) 4 03 (s, 2H) 2,14-2,33 (m, 2H) 1,59-1,83(m,4H)
54		N-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida	(400 MHz, DICLOROMETANO-D2) δ ppm 8,59 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,17 - 7,24 (m, 2H) 7,02 (t, 2H) 6,51 (s, 1H) 6,30-6,36 (m, 1H) 4,66 (s, 2H) 3,99 (s, 2H) 3,26 - 3,32 (m, 4H) 2,25 - 2,33 (m, 4H) 2,23 (s, 2H) 1,26 (s, 6H)

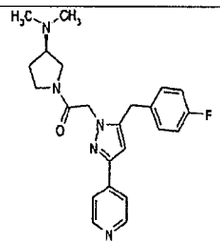
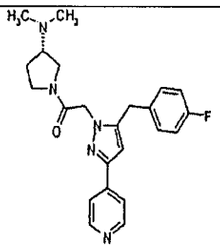
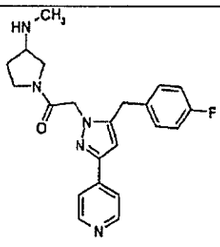
55		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(2-morfolin-4-iletil)acetamida	(400 MHz, DICLOROMETANO-D2) δ ppm 8,59 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) 7,17- 7 24 (m, 2H) 7,03 (t, 2H) 6,52 (s, 1H) 6,32 - 6,40 (m, 1H) 4,73 (s, 2H) 4,00 (s, 2H) 3,30-3,38 (m, 4H) 3,16 - 3,24 (m, 2H) 2,32 (t, 2H) 2,19-2,28 (m, 4H)
56		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperazin-1-il]pirimidina	(400 MHz, DICLOROMETANO-D2) δ ppm 8,55 (d, 2H) 8,33 (d, 2H) 7,61 (d, 2H) 7,20-7,26 (m, 2H) 7,03 (t, 2H) 6-55 (t, 1H) 6,41 (s, 1H) 4,95 (s, 2H) 4 01 (s, 2H) 3,80 - 3 89 (m, 4H) 3,64 - 3,69 (m, 2H) 3,54 - 3,60 (m, 2H)
57		N-(2-amino-2-metilpropil)-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,55 (d, 2H) 8,48 (t, 1H) 7,73 - 7,80 (m, 2H) 7 69 (d, 2H) 7,30 (t, 2H) 7,15 (t, 2H) 6,56 (s, 1H) 4,91- 4 94 (m, 2H) 4,03 (s, 2H) 3,26 (d, 2H) 1,20 (s, 6 H)

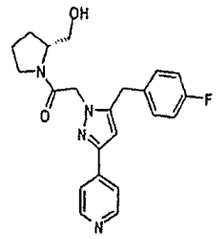
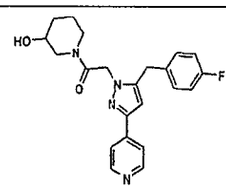
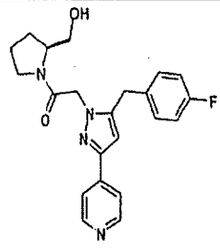
58		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-isopropilacetamida	(400 MHz, DICLOROMETANO-D2) δ ppm 8,59 (d, 2H) 7,65 (d, 2H) 7,16 - 7,23 (m, 2H) 7,03 (t, 2H) 6 47 (s, 1H) 5,67- 5,76 (m, 1H) 4,67 (s, 2H) 4,01 (s, 2H) 3,90 - 3,98 (m, 1H) 1,04 (d,6H)
59		4-{5-(4-fluorobencil)-1-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-pirazol-3-il}piridina	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,60 (d, 2H) 7,63 (d, 2H) 7,12 - 7,17 (m, 2H) 7,00 (t, 2H) 6,46 (s, 1H) 5,42 (s, 2H) 4,07 (s, 2H) 2,36 (s, 3H)
60		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-{2-hidroxi-2-metilpropil)acetamida	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,59 (d. 2H) 7,62 (d, 2H) 7,15 (t, 2H) 7,02 (t, 2H) 6,49-6,58 (m, 1H) 6,42 (s, 1H) 4,76 (s, 2H) 4,00 (s, 2H) 3,19 (d, 2H) 1,15 (s, 6H)
61		1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-metilpiperazina	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,58 (d, 2H) 7,60 (d, 2H) 7,19 (t, 2H) 7,02 (t, 2H) 6,38 (s, 1H) 4,88 (s, 2H) 4,00 (s, 2H) 3,60 - 3,66 (m, 2H) 3,48 - 3 56 {m, 2H) 2,36 - 2,41 (m, 4 H) 2,30 (s, 3H)

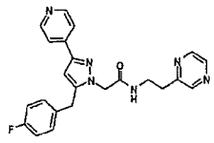
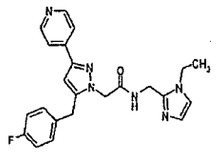
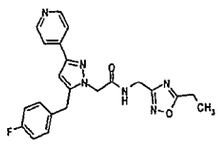
62		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperazina	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δppm 8,56 (2H, d, J=5,31 Hz) 7,61 (2H, d, J=5,31 Hz) 7,20 (2H. dd, J=8,21, 5,43 Hz) 7,03 (2H, t, J=8,46 Hz) 6,39 (1H, s) 4,88 (2H, s) 4,03 (2H, s) 3,56 - 3,67 (2H, m) 3,45 - 3,54 (2H, m) 2,76 - 2,94 (4H, m)
63		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(2R)-2-hidroxipropil]-acetamida	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,51 (d,2H) 7,60 (d,2H) 7,11-7,20 (m, 2H) 7,00 (t, 2H) 6,85 (s, 1H) 6,38 (s, 1H) 4,71 (s, 2H) 3,99 (s, 2H) 3,73 - 3,83 (m, 1H) 3,27 - 3,40 (m, 1H) 2,90-3,01 (m, 1H) 1,10 (d, 3H)
64		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(2S)-2-hidroxipropil]-acetamida	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,46 (d, 2H) 7,58 (d, 2H) 7,07-7,17(m,2H) 6,96 (t,2H) 6,35 (s, 1H) 4,67 (s, 2H) 3,97 (s, 2H) 3,89 - 3,80 (m, 1H) 3,26 - 3,33 (m, 1H) 2,88 - 2,99 (m, 1H) 1,06 (d, 3H)

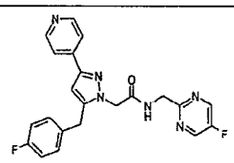
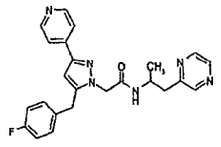
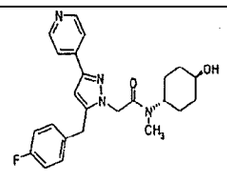
65		(3R)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-amina	(rotámeros 1:1, 400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,57 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,53 - 7,69 (2H, m) 7,20 (2H, dd, J=8,46, 5,43 Hz) 6,87-7,11 (2H,m) 6,37 (2H, d, J=1,77 Hz) 4,69 - 4,93 (2H, m) 4,04 (2H, s) 3,59 - 3,80 (3 H, m) 3,47-3,59(1H, m) 3.
66		4-[5-(4-fluorobencil)-propionilazetidin-3-il)-1H-pirazol-3-il]piridina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,57 (d, 2H) 7 74 (d, 2H) 7,26 (t, 2H) 7,16 (t, 2H) 6,72 (s, 1H) 5,25 - 5,34 (m, 1H) 4 32 - 4,45 (m, 2H) 4,07 - 4,13 (m, 4 H) 2,09 (q, 2H) 0,97 (t, 3H)
67		4-(3-{3-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}-3-oxopropil)morfolina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,60 (d, 2H) 7,78 (d, 2H) 7,23 - 7,30 (m, 2H) 7,16 (t, 2H) 6,76(s, 1H) 5,26 - 5,37 (m, 1H) 4,35 - 4,51 (m, 2H) 4,18-4,21 (m, 2H) 4,12 (s, 2H) 3,67-3,92 (m, 4H) 3,27 - 3,35 (m, 4 H) 2,55 - 2,67 (m, 2H) 1,08 (t,2

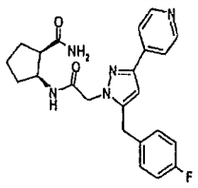
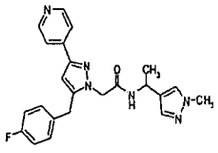
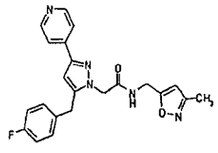
68		2-({3-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]azetidin-1-il}carbonil)-pirimidina	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,87 (d. 2H) 8,60 (d, 2H) 7,68 (d, 2H) 7,38 (t, 1H) 7,07 - 7,14 (m, 2H) 7,03 (t, 2H) 6,52 (s, 1H) 5,05 -5,13 (m, 1H) 4,94 - 5,04 (m, 1H) 4,79 - 4,88 (m, 1H) 4,65 - 4,73 (m, 1H) 4,40- 4,49 (m, 1H) 4,03 (s
69		5-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,55 (d, 2H) 8,23 - 8,28 (m, 1H) 8,08-8,13 (m, 1H) 7,69 (d, 2H) 7,24 -7,32 (m, 2H) 7,10 (t, 2H) 6,73 (s, 1H) 5,93 (s, 2H) 4,16 (s, 2H)
70		5-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)morfolina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,61 (d, 2H) 7,81 (d, 2H) 7,21-7,30 (m, 2H) 7,11 (t, 2H) 6,81 (s, 1H) 5,75 (s, 2H) 4,13 (s,2H) 3,59 - 3,65 (m, 4H) 3,17 - 3 25 (m, 4H)
71		N-[2-(acetilamino)-2-metilpropil]-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,59 (d, 2H) 8,11 (t, 1H) 7,82 (d, 2H) 7,39 (s, 1H) 7,27-7,34 (m,2H) 7,15 (t, 2H) 6,60 (s, 1H) 4,91 (s, 2H) 4,01 (s, 2H) 3,36 (d, 2H) 1,75 (s, 3H) 1,16 (s, 6H)

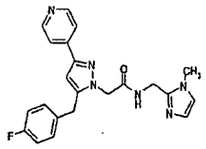
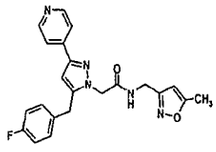
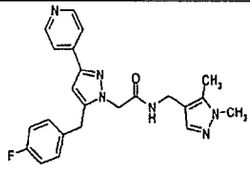
72		(3R)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil]-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,53 (d, 2H) 7,69 (d, 2H) 7,27 - 7,33 (m, 2H) 7,14 (t, 2H) 6,55 (d, 1H) 5,07 - 5,20 (m, 2H) 3,92 - 3,97 (m, 3H) 3,72 - 3,86 (m, 2H) 3 49 - 3,61 (m, 2H) 3,35 - 3,46 (m, 2H) 2,82 (d, 6H)
73		(3S)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,54 (d,2H) 7,71 (d, 2H) 7,26 - 7,34 (m, 2H) 7,15 (t, 2H) 6,56 (d, 1H) 5,13 (q, 2H) 3,95 (s, 2H) 3,73 - 3,87 (m, 2H) 3,63 - 3,73 (m, 1H) 3,49-3,63 (m, 1H) 3,25 - 3,47 (m, 3 H) 2,83 (d, 6H)
74		1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-N-metilpirrolidin-3-amina	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,57 (2H, d, J=5,56 Hz) 7,61 (2H, d, J=5,05 Hz) 7,20 (2H, dd, J=8,34, 5,56 Hz) 7,02 (2H, t, J=8,46 Hz) 6,36 (1H, d, J=3,79 Hz) 4,73 - 4,94 (2H, m) 4,04 (2H, s) 3,46 - 3,71 (3H, m) 3,32 - 3,45 (1H, m) 3,18-3

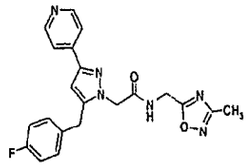
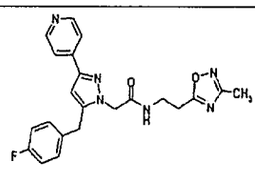
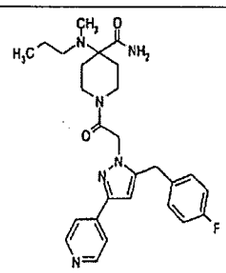
75		[(2R)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-2-il]metanol	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,56 (d, 2H) 7,61 (d, 2H) 7,15- 7,22 (m, 2H) 6,97 - 7,08 (m, 2H) 6,40 (s, 1H) 4,81 (q, 2H) 4,27 - 4,35 (m, 1H) 4,15 - 4,25 (m, 1H) 4,07 - 4,16 (m, 1H) 3,40 (s, 2H) 3,65 - 3,78 (m, 1H) 3,51- 3,64 (m, 2H)
76		1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)acetil}piperidin-3-ol	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,56 (d, 2H) 7,60 (d, 2H) 7,16 - 7,22 (m, 2H) 7,01 (t, 2H) 6,36 (d, 1H) 4,81 - 4,99 (m, 2H) 4,01 (d, 2H) 3,73 - 3,92 (m, 2H) 3,54 - 3,64 (m, 1H) 3,39 - 3,51 (m, 1H) 3,18 - 3,37 (m, 1H) 1,78-1,92 (m, 2H)
77		[(2S)-1-{[5-(4-fluorobencil}-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil]pirrolidin-2-il]metanol	(400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,58 (d, 2H) 7,61 (d, 2H) 7,14 - 7,22 (m, 2H) 6,98 - 7,07 (m, 2H) 6,40 (s, 1H) 4,81 (q, 2H) 4,25 - 4,31 (m, 1H) 4,17 - 4,24 (m, 1H) 4 03 (s, 2H) 3,69 - 3,78 (m, 1H) 3,51 - 3,62 (m, 2H) 3,42 - 3,51 (m, 1H)

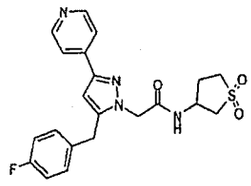
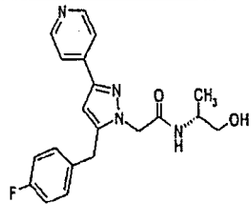
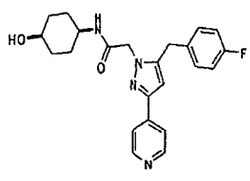
78		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(2-pirazin-2-iletil)acetamida	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8,39 - 8,46 (m, 3H) 8,34 - 8,38 (m, 1H) 8,27 - 6,31 (m, 1H) 7,67 (d, 2H) 7,12 - 7,18 (m, 2H) 6,94 (t, 2H) 6,47 (s, 1H) 4,69 (s, 2H) 3,91 (s, 2H) 3,49 (t, 2H) 2 89 (t, 2H)
79		N-[(1-etil-1H-imidazol-2-il)metil]-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida	(500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,99 (1H, s) 8,67 (2H, s) 7,97 (2H, s) 7,70 (1H, d, J=1,37 Hz) 7,61 (1H, s) 7,20 - 7,35 (2H, m) 7,12 (2H, t, J=8,79 Hz) 6,70 (1H, s) 4,98 (2H, s) 4,60 (2H, d, J=5,49 Hz) 4,11 (2H, q, J=7,42 Hz) 3,98 (2H)
80		N-[(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil]-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida	(500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,88 (1H, s) 8,67 (2H, s) 8,03 (2H, s) 7,27 (2H, dd, J=8,10, 5,91 Hz) 7,12 (2H, t, J=8,65 Hz) 6,69 (1H, s) 4,94 (2H, s) 4,38 (2H, d, J=5,77 Hz) 3,99 (2H, s) 2,87 (2H, q, J=7,51 Hz) 1,21 (3H, t, J=7,69 Hz)

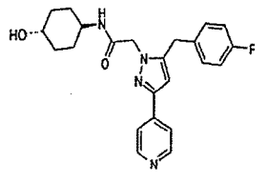
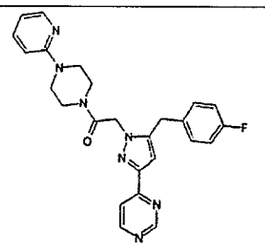
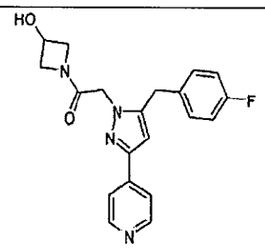
81		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[{5-fluoropirimidin-2-il)metil]acetamida	(500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,81 (2H, s) 8,70 (2H, d, J=5,49 Hz) 8,08 (2H, s) 7,27 (2H, dd, J=8,38, 5,63 Hz) 7,11 (2H, t, J=8,65 Hz) 6,72 (1H, s) 4,99 (2H, s) 449 (2H, d, J=5,77 Hz) 4,02 (2H,s)
82		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(1-metil-2-pirazin-2-iletil)acetamida	(500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,70 (2H, d, J=6,04 Hz) 8,49 (2H, d, J=10,16 Hz) 6,40 (1H, d, J=2,20 Hz) 8,23 (1H, d, J=8,24 Hz) 8,07 (2H, s) 7,18 - 7,26 (2H, m) 7,12 (2H, t, J=8,79 Hz) 6,69 (1H, 5) 4,69 - 4,85 (2H, m) 4,12 - 4,22 (1H)
83		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-N-metilacetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) 7,24 - 7,34 (m, 2H) 7,15 (t, 2H) 6,51 (s, 1H) 5,21 (s, 1H) 5,10 (s, 1H) 4,56 (dd, 1H) 4,05 - 4,15 (m, 0,5H) 3,93 (d, 2H) 3,60 - 3,72 (m, 0,5H) 3,33 - 3,42 (m, 1H) 2,83 (s, 2H) 2,67 (s)

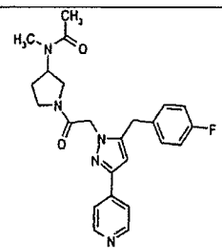
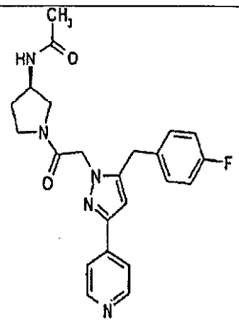
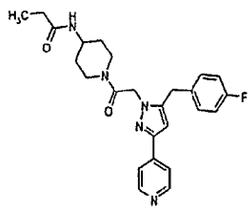
84		(1R,2S)-2-({[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}amino)ciclopentanocarboxamida	(500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,67 (2H, s) 8,05 (2H, s) 7,85 - 8,00 (1H, m) 7,27 (2H, dd, J=8,52, 5,49 Hz) 7,16 - 7,23 (1H, m) 7,12 (2H, t, J=8,65 Hz) 6,71 (2H, s) 4,64 - 4,96 (2H, m) 4,21 (1H, d, J=7,69 Hz) 3,83 - 4,05 (2H, m) 2,62-
85		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etil]acetamida	(500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,69 (2H, s) 8,41- 856 (1H, m) 8,07 (2H, s) 7,54 (1H, s) 7,21 - 7,38 (3H, m) 7,12 (2H, t, J=8,79 Hz) 6,71 (1H, s) 4,71 - 4,94 (3H, m) 4,00 (2H, s) 3,73 (3H, s) 1,32 (3H, d, J=7,14 Hz)
86		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(3-metilisoxazol-5-il)metil]acetamida	(500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,83 (1H, s) 8,65 (2H, s) 7,98 (2H, s) 7,20 - 7,40 (2H, m) 7,12 (2H, t, J=8,93 Hz) 6,67 (1H, s) 6,16 (1H, s) 4,86 - 5,09 (2H, m) 4,37 (2H, d, J=5,77 Hz) 3,99 (3 H, s) 2,14 (2H, s)

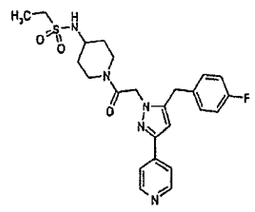
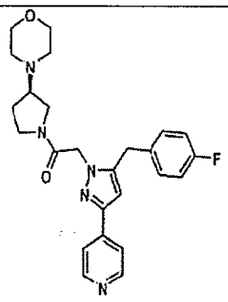
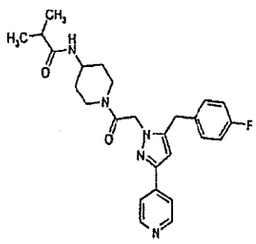
87		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]acetamida	(500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,91-9,09 (1H, m) 8,67 (2H, s) 7,98 (2H, s) 7,60 (1H, s) 7,56 (1H, s) 7,25 (2H, dd, J=7,83, 5,91 Hz) 7,12 (2H, t, J=8,79 Hz) 6,70 (1H, s) 4,99 (2H, s) 4,58 (2H, d, J=5,49 Hz) 3,98 (2H, s) 3,75 (3H, s)
88		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]acetamida	(500 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 8,71 - 8,84 (1H, m) 8,66 (2H, s) 8,01 (2H, s) 7,27 (2H, dd, J=8,24, 5,77 Hz) 7,12 (2H, t, J=8,65 Hz) 6,69 (1H, s) 6,08 (1H, s) 4,92 (2H, S) 4,26 (2H, d, J=6,04 Hz) 4,00 (2H, s) 2,32 (3H, s)
89		N-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida	(400 MHz. DMSO-D6) δ ppm 8,50 (d, 2H) 8,37 (t, 1H) 7,65 (d,2H) 7,26 - 7,33 (m, 2H) 7,24 (s, 1H) 7,13 (t, 2H) 6,51 (s, 1H) 4,79 (s, 2H) 4,06 (d, 2H) 3,99 (s, 2H) 3,67 (s, 3H) 2,18 (s, 3H)

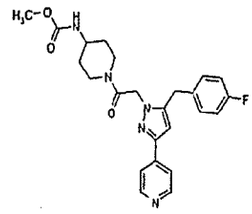
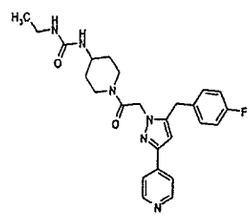
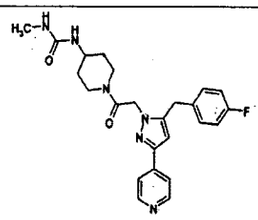
90		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]acetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,99 (t, 1H) 8 53 (d, 2H) 7,67 (d, 2H) 7,26 - 7,35 (m, 2H) 7,15 (t, 2H) 6,52 (s, 1H) 4,96 (s, 2H) 4,57 (d, 2H) 4,02 (s, 2H) 2,31 (s, 3H)
91		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]acetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,50 (d, 2H) 8,33 (t, 1H) 7,63 (d, 2H) 7,24 - 7,33 (m, 2H) 7,14 (t, 2H) 6,53 (s, 1H) 4,78 (s, 2H) 3,97 (s, 2H) 3 48 (q, 2H) 3,03 (t, 2H) 2,26 (s, 3H)
92		1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-4-[metil(propil)amino]piperidina-4-carboxamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,54 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) 7,25 - 7,34 (m, 2H) 7,09 - 7,18 (m, 3H) 7,06 (s, 1H) 6,52 (s, 1H) 5,18 (q, 2H) 3,95 (s, 2H) 3,72 - 3,85 (m, 1H) 3,63 - 3,73 (m, 1H) 3,03 - 3,08 (m, 1H) 3,19-3,30 (m,1H) 2,23 - 2,32 (m)

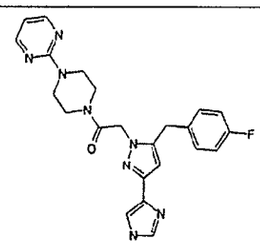
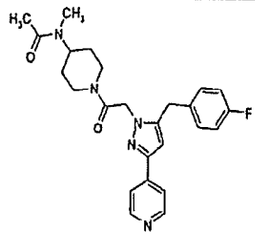
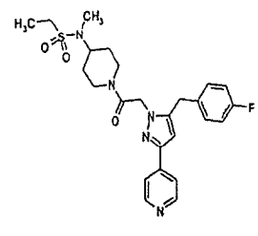
93		N-(1,1-dióxidotetrahidro-3-tienil)-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,67 (d, 1H) 8,52 (d, 2H) 7,66 (d, 2H) 7,26 - 7,34 (m, 2H) 7,14 (t, 2H) 6,54 (s, 1H) 4,85 (q, 2H) 4,40 - 4,50 (m, 1H) 4,01 (s, 2H) 3,36 - 3 46 (m, 1H) 3,23 - 3,28 (m, 1H) 3,10-3,21 (m, 1H) 2,88 - 2,95 (m, 1H)
94		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]acetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (d, 2H) 8,02 (d, 1H) 7,66 (d, 2H) 7,28 - 7,34 (m, 2H) 7,15 (t, 2H) 6,51 (s, 1H) 4,62 (s, 2H) 4,74 (t, 1H) 4,01 (s, 2H) 3,73 - 3,81 (m, 1H) 3,32 - 3,40 (m, 1H) 3,23 - 3,30 (m, 1H) 1,05 (d, 3H)
95		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)-acetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,51 (d, 2H) 8,10 (d, 1H) 7,66 (d, 2H) 7,26 - 7,34 (m, 2H) 7,14 (t, 2H) 6,51 (s, 1H) 4,83 (s, 2H) 4,42 (d, 1H) 4,00 (s, 2H) 3,62 - 3,68 (m, 1H) 3,54-3,62 (m, 1H) 1,52 - 1,64 (m, 4H) 1,42 - 1,51 (m, 4H)

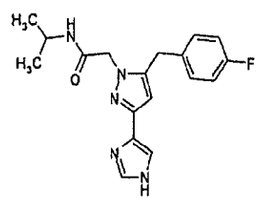
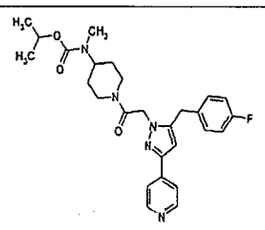
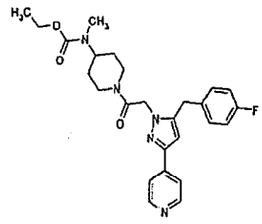
96		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil]-acetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,51 (d, 2H) 8,07 (d, 1H) 7,65 (d, 2H) 7,27 - 7,34 (m, 2H) 7,15 (t, 2H) 6,50 (s, 1H) 4,78 (s, 2H) 4,53 (d, 1H) 4,00 (s, 2H) 3,42 - 3,51 (m, 1H) 1,73 - 1,83 (m, 4H) 1,16 - 1,23 (m, 4H)
97		4-{5-(4-fluorobencil)-1-[2-oxo-2-{4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-il}pirimidina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,09 (d, 1H) 8,73 (d, 1H) 8,12 (dd, 1H) 7,82 (dd, 1H) 7,52 - 7,58 (m, 1H) 7,28 - 7,33 (m, 2H) 7,14 (t, 2H) 6,86 (d, 1H) 6,62 - 6,65 (m, 1H) 6,52 (s, 1H) 5,30 (s, 2H) 3 97 (s, 2H) 3,58 - 3,64 (m, 4H)
98		1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-ol	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,53 (d, 2H) 7,67 (d, 2H) 7,31 (t, 2H) 7,17 (t, 2H) 6,53 (s, 1H) 5,77 (d, 1H) 4,90 - 4,93 (m, 2H) 4,43 - 4,51 (m, 1H) 4,24 - 4,32 (m, 1H) 4,02 - 4,09 (m, 1H) 3,97 (s, 2H) 3,84 - 3,91 (m, 1H) 3,56- 3,65 (m, 1H)

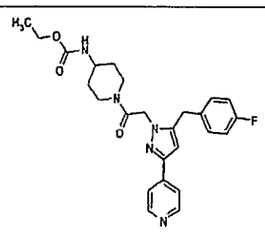
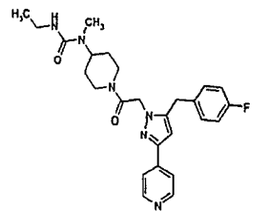
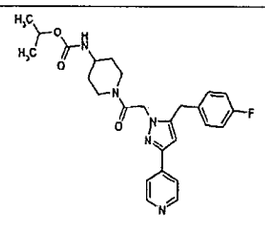
99		N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-metilacetamida	400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,61 (d, 2H) 7,82 (d, 2H) 7,27 - 7,35 (m, 2H) 7,15 (t, 2H) 6,57 - 6,64 (m, 1H) 5,05 - 5,19 (m, 2H) 4,00 (s, 2H) 3,64 - 3,83 (m, 1H) 3,32 - 3,59 (m, 3H) 3,10-3,29 (m, 2H) 2,67 - 2,92 (m, 3H) 1,99 - 2,06 (d, 1H)
100		N-[(3R)-1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il]acetamida	(rotámeros 1:1, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=6,06 Hz) 8,15 (0,5H, d, J=6,82 Hz) 8,11 (0,5H, d, J=6,57 Hz) 7,66 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,26 - 7,35 (2H, m) 7,10-7,20 (2H, m) 6,48 - 6,53 (1H, m) 4,96 - 5,15 (2H, m) 4,25 - 4,36 (0,5H)
101		N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)propanamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 6,52 (2H, d, J=6,08 Hz) 7,76 (1H, d, J=7,58 Hz) 7,60 - 7,69 (2H, m) 7,30 (2H, dd, J=8,59, 5,56 Hz) 7,15 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,52 (1H, s) 5,06 - 5,33 (2H, m) 4,12 (1H, d, J=13,14 Hz) 3,93 (2H, s) 3,71 - 3,88 (2H, m)

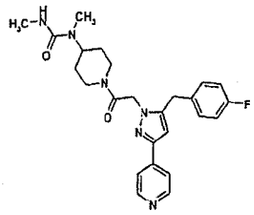
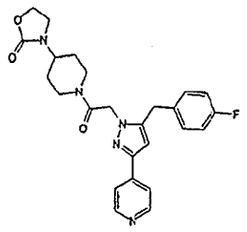
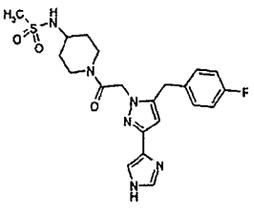
102		N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)etanosulfonamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,44 - 8,59 (2H, m) 7,61- 7,69 (2H, m) 7,26 - 7,32 (2H, m) 7,23 (1H, d, J=6,82 Hz) 7,09 - 7,19 (2H, m) 6,52 (1H, s) 5,10 - 5,29 (2H, m) 4,11 (1H, d, J=13,64 Hz) 3,93 (2H, s) 3,83 (1H, d, J=14,15 Hz) 3,32 - 3,44
103		4-[(3R)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il]morfolina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,57 (2H, d, J=5,05 Hz) 7,75 (2H, d, J=4,55 Hz) 7,31 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz) 7,15 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,58 (1H, d, J=3,28 Hz) 5,03 - 5,24 (2H, m) 3,87 - 4,01 (3 H, m) 2,77 - 3,85 (12H, m) 1,84-2,41 (2H, m)
104		N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-metilpropanamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,45 - 8,64 (2H, m) 7,71 (1H, d, J=7,58 Hz) 7,58 - 7,68 (2H, m) 7,30 (2H, dd, J=8,59, 5,56 Hz) 7,06 - 7,20 (2H, m) 6,52 (1H, s) 5,07 - 5,38 (2H, m) 4,13 (1H, d, J=13,64 Hz) 3,93 (2H, s) 3,69 - 3,88 (2H, m) 3,16

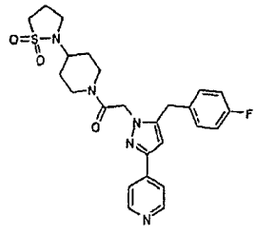
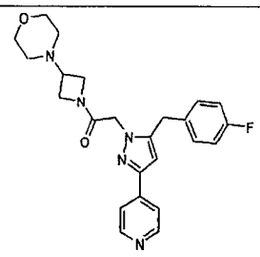
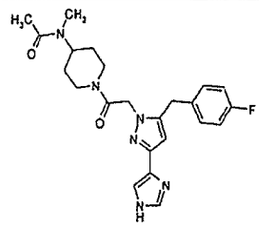
105		(1-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)carbamato de metilo	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,50 - 8,57 (2H, m), 7,61- 7,70 (2H, m) 7,21- 7 37 (3H, m) 7,05 - 7,20 (2H, m) 6,51 (1H, s) 5,01- 5,27 (2H, m) 4,11(1H, d, J=13,14 Hz) 3,93 (2H, s) 3,83 (1H, d, J=13,39 Hz) 3,45 - 3,61 (4H, m) 3,15 (1H, t, J=)
106		1-etil-3-(1-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)urea	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,39 - 8,62 (2H, m) 7,60 - 7,69 (2H, m) 7,22 - 7,38 (2H,m) 7,04-7,19 (2H, m) 6,52 (1H, s) 5,85 (1H, d, J=7,83 Hz) 5,70 (1H, t, J=5,56 Hz) 5,05 - 5,31 (2H, m) 4,02 - 4,15 (1H, m) 3,94 (2H, s) 3,79 (1H, d, J=13)
107		1-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-3-metilurea	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,44 - 8,56 (2H, m) 7,59 - 7,72 (2H, m) 7,22 - 7,35 (2H, m) 7,09 - 7,19 (2H, m) 6,52 (1H,s) 5,92 (1H, d, J=7,83 Hz) 5,63 (1H, q, J=4,46 Hz) 5,18 (2H, q, J=16,93 Hz) 4,08 (1H, d, J=13,14 Hz) 3,94 (2H, s) 3,80 (1)

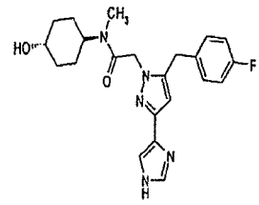
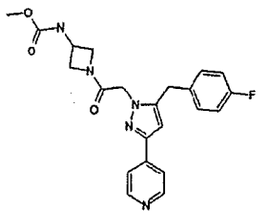
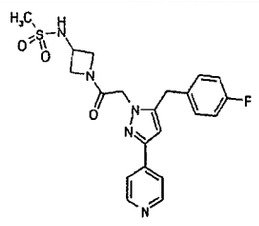
108		2-(4-{[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperazin-1-il)pirimidina	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8,844 (d, 1H), 8,397 (d, 2H), 7,704 (s, 1H) 7,295 (m, 2H), 7,057 (m, 2H), 6,706 (m, 1H), 6,372 (s, 1H), 5,303 (s, 2H), 4,072 (s, 2H), 3,905 (dd, 4H), 3,671 (m, 4H)
109		N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-i-]acetil}piperidin-4-il)-N-metilacetamida	(400 MHz. DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,63 - 7,69 (2H, m) 7,30 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz) 7,15 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,52 (1H, s) 5,08-5,37 (2H, m) 4,33 - 4,61 (1,5H, m) 3,79 - 3,98 (3,5H, m) 3,02 - 3,23 (1H, m) 2,53 - 2,84 (4H)
110		N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metil-etanosulfonamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,46 - 8,61 (2H, m) 7,60 - 7,74 (2H, m) 7,25 - 736 (2H, m) 7,06 - 7,19 (2H, m) 6,52 (1H, s) 5,08 - 5,28 (2H, m) 4,38 (1H, d, J=12,88 Hz) 3,90 - 3,99 (3H, m) 3,67 - 3,87 (1H, m) 3,01 - 3,20 (3H, m) 2,56 - 2,73 (4)

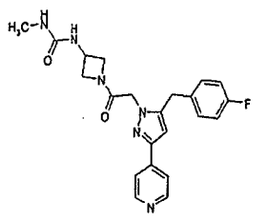
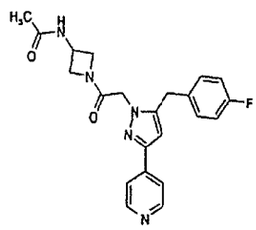
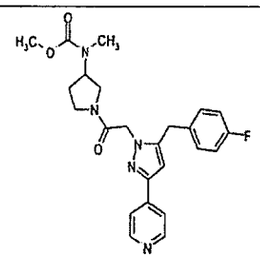
111		2-[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-isopropilacetamida	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8,840 (d, 1H), 7,739 (d, 1H), 7,296 (m, 2H) 7,087 (m, 2H), 6,358 (s, 1H), 4,808 (s, 2H), 4,043 (s, 2H), 3,981 (m, 1H), 1,154 (d,6H)
112		(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il]metilcarbamato de isopropilo	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,48 - 8,63 (2H, m) 7 56 - 7,70 (2H, m) 7,23 - 7,36 (2H, m) 7,02 - 7,19 (2H, m) 6,52 (1H, s) 5,03 - 5,32 (2H, m) 4,67 - 4,86 (1H, m) 4,38 (1H, d, J=13,39 Hz) 3,86 -4,15 (4H, m) 3,03 - 3,16(1H, m) 2,68 (3H, s)
113		(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)metilcarbamato de etilo	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,45 - 8,63 (2H, m) 7 59 - 7,73 (2H, m) 7,30 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz) 7,04 - 7,20 (2H.m) 6,52 (1H, s) 5,12 - 5,28 (2H,m) 4,36 (1H, s) 3,88 - 4,14 (6H, m) 3,03 - 3 22 (1H, m) 2,70 (3H,s) 2,61 (1H, t, J=11,49)

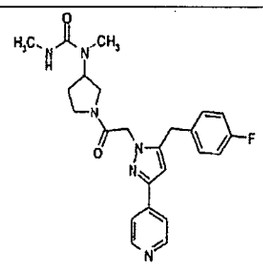
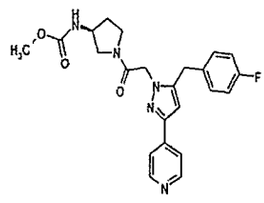
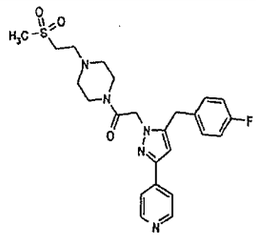
114		(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)carbamato de etilo	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,54 - 7,74 (2H, m) 7,29 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz) 7,23 (1H, d, J=7,58 Hz) 7,08 -7,19 (2H, m) 6,52 (1H, s) 5,06 - 5,33 (2H, m) 4,05 - 4,18 (1H, m) 3,90 - 4,04 (4H, m) 3,83 (1H, d, J=13,64)
115		3-etil-1-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-1-metilurea	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,66 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,30 (2H, dd, J=8,46, 5,68Hz) 7,15 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,52 (1H, s) 6,24 (1H, t, J=5,31 Hz) 4,93 - 5,31 (2H, m) 4,37 (1H, d, J=12,63 Hz) 4,08 - 4,27 (1H, m) 3,80-3
116		(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il]carbamato de isopropilo	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=4,55 Hz) 7,57 - 7,71 (2H, m) 7,23 -7,36 (2H, m) 7,05-7,21 (3H, m) 6,52 (1H, s) 5,05 - 5,30 (2H, m) 4,59 - 4,88 (1H, m) 4,02 - 4,23 (1H, m) 3,93 (2H, s) 3,83 (1H, d, J=13,39 Hz) 3,43 - 3,63 (1H)

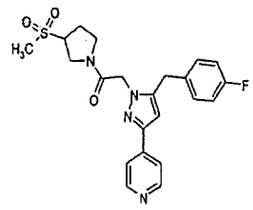
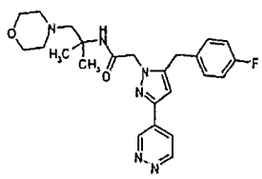
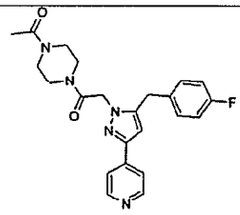
117		(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il)-1,3-dimetilurea	
118		3-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil)piperidin-4-il]-1,3-oxazolidin-2-ona	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,58 - 7,74 (2H, m) 7,30 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz) 7,15 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,53 (1H, s) 5,10 - 5,34 (2H, m) 4,37 (1H, d, J=13,3 9Hz) 4,25 (2H, t, J=8,21Hz) 3,90 - 4,00 (3H, m) 3,66 - 3,83
119		N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazo]-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il]metanosulfonamida	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8,852 (d, 1H), 7,716 (d, 1H), 7,301 (m, 2H), 7,089 (m, 2H), 6,354 (s, 1H), 5,150 (d, 2H), 4,228 (d, 1H), 3,992 (s, 2H), 3 950 (d, 1H), 3,519 (m, 1H), 3,297 (m, 1H), 2,964 (m, 4H), 2,024 (m, 2H), 1,600 (m, 2H)

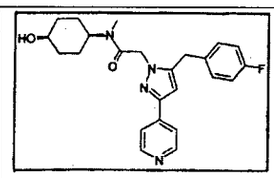
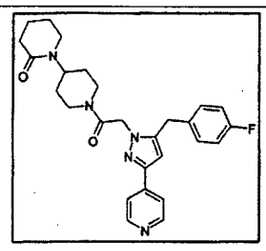
120		4-[1-{2-[4-(1,1-dióxidoisotiazolidin-2-il)piperidin-1-il]-2-oxoetil}-5-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]piridina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8 49 - 8,58 (2H, m) 7,63 - 7,69 (2H, m) 7,24 - 7,35 (2H.m) 7,08-7,18 (2H, m) 6,52 (1H, s) 5,09 - 5,27 (2H, m) 4,26 (1H, d, J=14,40 Hz) 3,86 - 3,97 (3H, m) 3,45 - 3,60 (1H, m) 3,09 - 3,25 (5H, m) 2,67-2,79 (1)
121		4-(1-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil)azetidin-3-il)morfolina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,49 - 8,59 (2H, m) 7,66 (2H, dd, J=4,55,1,52 Hz) 7,31 (2H, dd, J=8,59, 5,81 Hz) 7,15 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,55 (1H, s) 4,93 (2H, s) 4,14 (1H, t, J=8,08 Hz) 3,96 - 4,04 (3H, m) 3,81 - 3,91 (1H, m) 3,72 (1H, dd, J=)
122		N-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)-N-metilacetamida	(400 MHz, MeOD) δ ppm 8,862 (s, 1H), 7,725 (s, 1H), 7,318 (m, 2H), 7,094 (m, 2H), 6,368 (s, 1H), 5,263 (m, 2H), 4,580 (m, 2H), 4,021 (s, 3H), 3,299 (m, 12H), 2,942 (s, 2H), 2,775 (m, 2H), 2,188 (s, 3H), 1,792-1 569 (m, 4H)

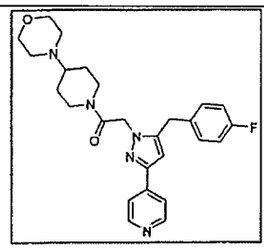
123		2-[5-(4-fluorobencil)-3-(1H-imidazol-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-N-metilacetamida	400 MHz, MeOD) δ ppm 8,867 (s, 1H), 7,734 (m, 1H), 7,301 (m 2H), 7,082 (m, 2H), 6,346 (s, 1H), 5,185 (s, 1H), 5,096 (s, 1H), 4,249 (m, 0,5H), 4,002 (m, 2H), 3,712 (m, 15 H), 2,961 (s, 2H), 2,863 (s, 1H), 2,026 (m, 2H), 1.,786 - 1,357 (m)
124		(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-il)carbamato de metilo	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,47 - 8,63 (2H, m) 7,88 (1H, d, J=5,56 Hz) 7,66 (2H, dd, J=4,67, 1,39 Hz) 7,24-7,38 (2H, m) 7,16 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,53 (1H, s) 4,91 (2H, s) 4,23 - 4,44 (2H, m) 4,05 - 4,15 (1H, m) 3,97 (3H, s) 3,68 - 3,82 (1)
125		N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-il)metanosulfonamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,53 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,91 (1H, s) 7,52 - 7,72 (2H, m) 7,31 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz) 7,16 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,53 (1H, s) 4,93 (2H, s) 4,42 (1H, t, J=7,83 Hz) 4,11 - 4,30 (2H, m) 4,05 (1H, dd, J=8,84, 4,55 Hz)

126		1-(1-{[5-4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-il)-3-metilurea	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,52 (2H, d, J=6,06 Hz) 7,60 - 7,75 (2H, m) 7,31 (2H, dd, J=8 46, 5,68 Hz) 7,16 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,60 (1H, d, J=7,07 Hz) 6,53 (1H, s) 5,90 (1H, q, J=4,46 Hz) 4,91 (2H, s) 4,25-4,51 (2H, m) 4,07 (1H, t, J=8,72)
127		N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}azetidin-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,40 - 8,61 (3H, m) 7,59 - 7,74 (2H, m) 7,26 - 7,38 (2H, m) 7,06 -7,21 (2H, m) 6,54 (1H, s) 4,92 (2H, s) 4,37 - 4,51 (1H, m) 4,34 (1H, t, J=8,34 Hz) 4,04 - 4,20 (1H, m) 3,98 (2H, s) 3,92 (1H, dd, J=8,72, 5,18 H
128		(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-i)]acetil}pirrolidin-3-il)metilcarbamato de metilo	(rotámeros 1:1, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,54 (2H, d, J=5,81 Hz) 7,63 - 7,76 (2H, m) 7,33 (2H, dd, J=8,46, 5,68 Hz) 7,09 - 7,22 (2H, m) 6,54 (1H, d, J=3,79 Hz) 5,00 - 5,27 (2H, m) 4,68 - 4,82 (0,5H, m) 4,50 - 4,67 (0,5H, m) 3,98 (2H, s) 3,6

129		1-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il)-1,3-dimetilurea	(rotámeros 1:1, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8.52 (2H, d, J=5,81 Hz) 7,58 - 7,72 (2H, m) 7,26 - 7,39 (2H, m) 7,15 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,49 - 6,58 (1H, m) 6,25 - 6,40 (1H, m) 4,99 - 5,23 (2H, m) 4,82 - 4,96 (0,5H, m) 4,69 - 4,82 (0,5H, m) 3,96 (2)
130		[(3S)-1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}pirrolidin-3-il]carbamato de metilo	(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,58 - 2,27 (m, 2H) 3,22 (dd, J=11,58, 3,27 Hz, 0,8H) 3,27 - 3,45 (m, 2H) 3,44 - 3,56 (m, 1H) 3,51-3,68 (m, 3,6H) 3 67 - 3,81 (m, J=9,82, 6,04 Hz, 0,6H) 3,97 (s, 2H) 4,08 (dd, 1H) 4,94 - 5,20 (m, 2H) 6,52 (s, 1)
131		1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1M-pirazol-1-il]acetil}-4-[2-(metilsulfonil)etil]piperazina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,40 - 8,68 (2H, m) 7,58 - 7,69 (2H, m) 7,24 - 7,35 (2H, m) 7,06 - 7,19 (2H, m) 6,53 (1H, s) 5,19 (2H, s) 3,94 (2H, s) 3,45 - 3,52 (2H, m) 3,37 - 3,45 (2H, m) 3,26 - 3,35 (4H, m) 3,04 (3H, s) 2,69 - 2,80 (2H, m)

132		4-[5-(4-fluorobencil)-1-{2-[3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-1H-pirazol-3-il]piridina	(rotámeros 1:1, 400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,43 - 8,57 (2H, m) 7,64 - 7,71 (2H, m) 7 31 (2H, dd, J=7,71, 5,94 Hz) 7,14 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,53 (1H, s) 5,08 - 5,26 (2H, m) 3,91 - 4,16 (4H, m) 3,57 - 3,78 (2H, m) 3,36 -3,54 (1H, m) 3,09 (1,5H)
133		N-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridazin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetamida	400 MHz, MeOD) δ ppm 9,693 (s, 1H), 9,288 (d, 1H), 8,323 (d, 1H), 7,336 (m, 21H), 7,099 (m, 2H), 6,801 (s, 1H), 5,003 (s, 2H), 4,110 (s, 2H), 3,894 (m, 4H), 3,522 (m, 4H), 3,298 (m, 2H) 1,526 (s, 6H)
134		1-acetil-4-{[5-{4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperazina	(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,59 (d, J=6,04 Hz, 2H), 7,60 (d, J=6,29 Hz, 2H), 7,13 - 7,24 (m, 2H), 7,03 (t, J=8,56 Hz, 2H), 6,40 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,53 - 3,65 (m, 4H), 3,48 (s ancho, 4H)

135		2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol -il]-N-(cis-4-hidroxiciclohexil)-N-metilacetamida	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,61 (2H, d, J=6,32 Hz) 7,81 - 7,90 (2H, m) 7,31 (2H, dd, J=8,34, 5,56 Hz) 7,16 (2H, t, J=8,84 Hz) 6,61 (1H, s) 6,20 (2H, s) 5,24 (1H, s) 5,17 (1H, s) 4,11 - 4,21 (1H, m) 3,96 (2H, d, J=6,82 Hz) 3,76 - 3,86 (2H, m) 3,61- 3,74 (1H, m) 2,89 (1,5H, s) 2,72 (1,5H, s) 1,67 - 2,00 (4H, m) 1,35 - 1,61 (3H, m) 1,23 (2H, d, J=10,36 Hz)
136		1'-{[5-{4-fluorobencil}-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}-1,4'-bipiperidin-2-ona	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,45 -8 59 (2H, m) 7,58 - 7,73 (2H, m) 7,24 - 7,38 (2H, m) 7,04 - 7,22 (2H, m) 6,53 (1H, s) 5,18 (2H, q, J= 16,93 Hz) 4,45 - 4,59 (1H, m) 4,38 (1H, d, J=12,63 Hz) 3,68 - 3,98 (3H, m) 3,03 - 3,18 (3H, m) 2,54 - 2,68 (1H, m) 2,23 (2H, t, J=6,32 Hz) 1,59-1,77 (5H, m) 1,45 - 1,57 (3H, m)

137		4-(1-{[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)morfolina	(400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,44 - 8,65 (2H, m) 7,60 - 7,71 (2H, m) 7,29 (2H, dd, J=8,59, 5,56 Hz) 7,05-7,20 (2H, m) 6,52 (1H, s) 5,04 - 5,26 (2H, m) 4,24 (1H, d, J=13,39 Hz) 3,94 (2H, s) 3,89 (1H, d, J=13,14 Hz) 3,51- 3,64 (4H, m) 3,04 (1H, t, J=11,87 Hz) 2,62 (1H, t, J=11,49 Hz) 2,33 -2,47 (5H, m) 1,78 (2H, t, J=12,25Hz) 1,32 - 1,48 (1H, m) 1,09 - 1,30 (1H, m)

Ejemplo 138: Datos de la actividad in vitro para los Ejemplos 1 a 137

1. Determinación de K_{iap} de los compuestos

La determinación de la K_{iap} de los compuestos de la invención contra la enzima CYP3A4 se llevó a cabo como sigue. El ensayo se llevó a cabo en un tampón de fosfato de sodio 100 mM pH 7,0, TCEP 5 mM, y que contenía dimetilformamida al 2% (concentración final), tras la adición de sustrato e inhibidor. Se llevó a cabo una reacción típica para determinar los valores de K_{iap} a temperatura ambiente en una placa de polipropileno de 96 pocillos, de fondo en U negra opaca Costar. En cada pocillo se preincubó enzima CYP3A4 recombinante (5,5 nM u 8 nM, concentración final que depende de la fuente comercial de la enzima) en presencia del inhibidor durante al menos 30 minutos en el tampón de ensayo. Cuando se completó la preincubación (~30 min), la reacción se inició por adición de NADPH (200 μM, concentración final) y 7-

benciloxi-4-(trifluorometil)-cumarina (BFC) (5 μM, concentración final). La oxidación del sustrato cumarina se registró mediante un lector de placa de 96 pocillos POLARstar (BMG LABTECH, Offenburg, Alemania).

Se midieron las velocidades de reacción iniciales durante los primeros 5 min de la reacción, cuando la liberación del producto fluorescente es lineal con el tiempo, en ausencia y en presencia de diferentes concentraciones de inhibidores. Para los inhibidores no parciales y parciales, los valores de K_{iap} se determinaron usando la ecuación para el inhibidor de unión estrecha desarrollada por Morrison, JF (Morrison JF *Biochim. Biophys. Acta.* 1969, 185: 269-86) y por Szedlaseck SE y col. (Szedlascek, S.E., Ostafe, V., Serban, M., y Vlad, M.O, *Biochem. J.* 1988, 254:311-312), respectivamente.

El sustrato fluorescente BFC se adquirió en Sigma (St Louis, MO). Se usaron dos fuentes comerciales de enzimas recombinantes en este estudio: la enzima CYP3A4 - b5 recombinante (Baculosomes®) se adquirió en Invitrogen (Carlsbad, CA) y la enzima CYP3A4 + b5 recombinante (Supersomes®) se adquirió en BD Biosciences (Woburn, MA).

2. Determinación de CI_{50} contra CYP3A4 por medición de la inhibición del metabolismo de la testosterona

Este ensayo se llevó a cabo usando un diseño de placa de 96 pocillos convencional. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición determinado para cada compuesto de ensayo con 6 concentraciones (por ejemplo; 750, 250, 83,3, 27,8, 9,3 y 3,1 nM). La mezcla de sustrato de incubación contiene testosterona 25 μM, microsomas hepáticos humanos 0,1 mg/ml, NADPH 1 mM, y tampón de fosfato de potasio (100 mM, pH 7,4). La cuantificación de la relación del área máxima de metabolito frente a un patrón

interno se determina por análisis de CL-EM/EM. La producción de 6-β-OH-testosterona a partir del metabolismo de la testosterona se determina después de incubación durante ocho minutos por comparación con una curva patrón generada por el metabolito.

Las muestras se analizaron en el modo de MRM usando un espectrómetro de masas Sciex API 3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) con una bomba binaria Paradigm MS4 (Michrom BioResources Inc., Auburn, CA) y un autoinyector de muestra LEAP CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC). Se usó una columna Phenomenex Synergi, 4 μ, Polar-RP, 10 X 2,0 mm (Phenomenex, Torrance, CA) para la separación, con una composición de fase móvil de: ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en metanol (B). Se usó el siguiente gradiente:

Tiempo (minutos)	*% de B*	*Caudal (ml/min)*
0,0	0	0,8
0,1	95	0,8
0,55	95	0,8
0,6	0	0,8

El volumen de inyección de muestra era 10 μl y el flujo se distribuyó después de la columna llevando 0,4 ml/min hacia el espectrómetro de masas. El análisis se llevó a cabo usando los siguientes ajustes del espectrómetro de masas API 3000:

Ajustes del instrumento

Procedimiento de ionización	ESI, positivo
Interfase	Turbo Ionspray
Temperatura de desolvatación (TEM)	450ºC
Voltaje de pulverización iónica (IS)	5000
Cortina de gas (CUR)	15
Nebulizador (NEB)	10
Colisión de gas (CAD)	6
Potencial de entrada (EP)	10

Compuesto		*Transición (m/z)*	*DP*	*FP*	*CE*	*CXP*	*Tiempo de ret. (min)*
6-OH-Testosterona	Analito	305,4>269,2	56	170	21	18	0,44

3. Determinación de CI_{50} contra CYP3A4 por medición de la inhibición del metabolismo de midazolam

Este ensayo se llevó a cabo usando un diseño de placa de 96 pocillos convencional. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición determinado para cada compuesto de ensayo con 6 concentraciones (por ejemplo; 750, 250, 83,3, 27,8, 9,3 y 3,1 nM). La mezcla del sustrato de incubación contiene midazolam 2 μM, microsomas hepáticos humanos 0,1 mg/ml, NADPH 1 mM, y tampón de fosfato de potasio (100 mM, pH 7,4). La cuantificación de la relación del área máxima de metabolito frente a un patrón interno se determina por análisis de CL-EM/EM. La producción de 1-hidroximidazolam a partir del metabolismo de midazolam se determina después de incubación durante ocho minutos por comparación con una curva patrón generada para el metabolito.

Las muestras se analizaron en el modo de MRM usando un espectrómetro de masas Sciex API 3000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) con una bomba binaria Paradigm MS4 (Michrom BioResources Inc., Auburn, CA) y un autoinyector de muestra LEAP CTC PAL (LEAP Technologies, Carrboro, NC). Se usó una columna Phenomenex Synergi, 4 μ, Polar-RP, 10 X 2,0 mm (Phenomenex, Torrance, CA) para la separación, con una composición de fase móvil de: ácido fórmico al 0,1% en agua (A) y ácido fórmico al 0,1% en metanol (B). Se usó el siguiente gradiente:

Tiempo (minutos)	*% de B*	*Caudal (ml/min)*
0,0	0	0,8
0,1	95	0,8
0,55	95	0,8
0,6	0	0,8

El volumen de inyección de muestra era 10 μl y el flujo se distribuyó después de la columna llevando 0,4 ml/min hacia el espectrómetro de masas. El análisis se llevó a cabo usando los siguientes ajustes del espectrómetro de masas API 3000:

Ajustes del intsrumento

Procedimiento de ionización	ESI, positivo
Interfase	Turbo Ionspray
Temperatura de desolvatación (TEM)	450°C
Voltaje de pulverización iónica (IS)	5000
Cortina de gas (CUR)	15
Nebulizador (NEB)	10
Colisión de gas (CAD)	6
Potencial de entrada (EP)	10

Compuesto		*Transición (m/z)*	*DP*	*FP*	*CE*	*CXP*	*Tiempo de ret. (min)*
1-hidroximidazolam	Analito	342,2>203,1	46	130	29	18	0,44

Ejemplo N°	*CI50, µM (HLM, testosterona)*	*CI50, µM (HLM, midazolam)*	*K_{iap}, µM (Baculosomes®, BFC)*	*K_{iap}, µM (Supersomes®, BFC)*
1	<0,0220	0,077	0,0557	0,0064
2	0,956		0,13	
3	0,077	0,094	0,533	
4	0,057	0,023	0,0211	0,0061
5	0,033	0,01	0,085	
6	0,024	0,0218	0,0237	0,0118
7	0,105	0,073	0,196	0,033
8	0,273	0,114	0,547	
9	0,056		0,202	
10	0,033	0,013	0,0297	
11	0,012	<0,00300	0,00841	
12	0,009	<0,00300	0,00701	

13	0,009	<0,00346	0,0111	
14	0,015	0,013	0,0236	
15	0,013	0,009	0,0222	
16	0,016	0,00707	0,0369	0,0139
17	0,035	0,0115	0,0667	0,0231
18	0,018		0,0706	
19	0,033	0,0138	0,128	0,0057
20	0,251	0,228	0,0365	
22	0,072	0,084	0,166	
23	0,218	0,375	0,159	
24	0,047	0,027	0,0772	
25	<0,0120	0,045	0,0568	
26				
27	0,021	0,086	0,12	
28	0,0305	0,0792	0,608	
29	0,054		0,159	
30	0,446	0,773	0,646	
31	0,0225	0,0466	0,105	
32	0,015	0,061	0,12	
40	>0,750	0,446	>1,00	
50	0,168	0,132	0,729	0,389
51	0,0225	0,0466	0,105	
52	0,056	0,071	0,175	
53	0,095	0,028	0,034	
54	<0,0120	<0,0120	0,0085	
55	<0,0120	0,044	0,101	
56	<0,0120	<0,0120	0,0303	
57	0,062	0,064	0,124	
58	0,027	0,043	0,103	
59	0,0665	0,0944	0,142	
60	0,032	0,02	0,0765	

61	0,038	0,016	0,134	
62	0,111	0,047	0,604	
63	0,048	0,04	0,178	
64	0,032	0,028	0,185	
65	0,134	0,059	0,673	
66	0,072	0,084	0,166	
67	0,052	0,042	0,074	
68	0,081	0,091	0,137	
69	0,0203	0,0555	0,18	
70	<0,0120	0,019	0,0238	
71	0,035	0,034	0,0599	0,0237
72	0,026	0,026	0,226	
73	0,0435	0,018	0,211	0,0339
74	0,114	0,046	0,19	
75	0,0215	0,0175	0,118	
76	0,0333	<0,0184	0,117	
77	0,0545	0,0511	0,166	
78	0,04		0,0834	
79	0,019	0,016	0,052	
80	0,065	0,064	0,0516	
81	0,068	0,063	0,124	
82	0,025	0,023	0,109	
83	0,0235	0,015	0,0458	
84	0,041	0,021	0,156	
85	0,028	0,031	0,0843	
86	0,013	0,018	0,0571	
87	0,019	0,019	0,108	
88	0,016	0,024	0,0753	
89	0,015	0,016	0,0728	
90	0,012	0,019	0,0773	
91	0,018	0,019	0,112	

92	0,015	0,007	0,0241	
93	0,007	0,014	0,0134	0,0039
94	0,022		0,112	
95	<0,0210	<0,0120	0,0871	0,0059
96	<0,0225	<0,0130	0,0227	
97	<0,0120	0,045	0,232	
98	0,082	0,108	0,378	
99	0,064	0,032	0,248	0,0178
100	0,0845	0,044	0,298	0,0225
101	0,035	0,0105	0,158	
102	0,023	0,012	0,107	
103	0,068	0,025	0,106	
104	0,046		0,106	
105	0,036		0,055	
106	0,023		0,0782	
107	0,029		0,165	
108	0,241		0,0881	
109	0,036		0,0643	
110	0,016		0,0158	
111	0,714	0,223	0,838	
112	0,009	0,006	0,002	
113	0,011	0,009	0,00676	
114	0,019	0,01	0,0227	
115	0,015	0,004	0,0338	
116	0,008	<0,00300	0,0141	
117	0,018	0,011	0,0702	
118	0,013	0,00837	0,0442	0,0065
119	>0,750	0,167	0,314	0,166
120	0,027	0,017	0,003	0,0068
121	0,088	0,045	0,0978	0,0136
122	>0,750	0,62	0,482	0,178

123	0,554	0,397	0,459	0,167
124	0,032	0,025	0,123	0,0147
125	0,027	0,022	0,0666	0,00884
126	0,059	0,034	0,196	0,031
127	0,08	0,041	0,141	0,0191
128	0,026	0,022	0,0488	0,00507
129	0,066	0,022	0,312	0,017
130	0,032	0,015	0,0276	0,00618
131	0,037	0,0139	0,0111	0,00283
132	0,04	0,023	0,0996	0,0716
133	0,044	0,083	0,21	0,174
134	0,051	0,0169	0,131	0,0168
135	0,021	0,00867	0,108	0,0358
136	0,023	<0,00833	0,0291	0,0119
137	0,031	0,0101	0,0129	0,0036

Ejemplo 139: Adquisición de datos de difracción de rayos X de polvo (PXRD):

Los datos de difracción de rayos X de polvo se obtuvieron en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker D8 Discover con un detector GADDS. La fuente de rayos X era Cu, el voltaje era 40 kV y la corriente era 40 mA. Típicamente, se empaquetaron aproximadamente 3 a 4 mg de un compuesto de muestra de forma uniforme en un círculo con un diámetro de aproximadamente 5.1 mm en una placa de níquel. El tiempo de adquisición era 2 minutos con oscilación XY.

Ejemplo 140: Adquisición de datos de calorimetría diferencial de barrido (DSC):

Los datos de la calorimetría diferencial de barrido se obtuvieron en un DSC-1000 de TA Instruments usando un platillo hermético con un pequeño

agujero y una velocidad de barrido de 10°C por minuto. Típicamente se usaron de aproximadamente 1 a 2 mg de compuesto de muestra.

Ejemplo 141: N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida

Se añadió N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida (200 mg) a EtOAc y la mezcla se calentó hasta que se disolvió la mayor parte del sólido. Se añadió Norit y la mezcla resultante se calentó suavemente y después se filtró. La solución resultante se concentró, se añadió una pequeña cantidad de hexanos, y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido blanco resultante se recogió, se lavó con EtOAc/hexanos al 30%, y se secó a vacío a 60°C y aproximadamente 12 Torr, (1,6 KPa)

Datos de los picos de PXRD:

Ángulo (2-theta °)	valor d (Angstrom)
7,25	12,19
14,36	6,16
15,33	5,77
16,09	5,50
17,99	4,93
18,71	4,74
19,59	4,53
20,67	4,29
21,17	4,19
22,27	3,99
23,66	3,76
24,52	3,63
25,14	3,54
26,36	3,38
28,47	3,13
29,83	2,99
31,05	2,88

Ejemplo 142: Forma de hidrato de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida

Se disolvió la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida (51 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de alcohol isopropílico (4 ml) y 1,4-dioxano (4 ml). A la solución resultante se añadió ácido metanosulfónico 1 N (121 µl, 0,12 mmol). La mezcla transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se enfrió y agitó durante 2 horas adicionales. El sólido resultante se filtró, proporcionando aproximadamente 57 mg de una forma de hidrato de la sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-

il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida que se secó en un horno a vacío durante toda la noche a 40°C.

Datos de los picos de PXRD:

Ángulo (2-theta º)	valor d (Angstrom)
9,47	9,33
11,45	7,72
15,03	5,89
16,85	5,26
17,80	4,98
19,46	4,56
21,70	4,09
25,13	3,54
26,24	3,39
28,86	3,09

Ejemplo 143: Forma anhidra de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida

La forma de hidrato de una sal de mesilato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida (del Ejemplo 141) se suspendió en tolueno a 90ºC durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a vacío a 40ºC para proporcionar un sólido.

Datos de los picos de PXRD:

Ángulo (2-theta °)	valor d (Angstrom)
6,51	13,56
10,50	8,42
12,88	6,87
13,75	6,44
16,51	5,36
17,05	5,20
18,78	4,72
20,15	4 40
21,33	4,16
22,35	3,97
23,65	3,76
25,32	3,51
26,27	3,39
27,71	3,22
30,50	2,93
33,57	2,67
34,56	2,59
35,44	2,53

Ejemplo 144: Una sal de fosfato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida

Se preparó una forma cristalina de una sal de fosfato de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida disolviendo la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida (197 mg) en acetonitrilo (10 ml) que se calentó a 65ºC. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió ácido fosfórico 2 M (210 µl), lo cual hizo que se formara un precipitado. La mezcla resultante se agitó a 65ºC durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido blanco resultante se recogió por filtración a

vacío (235 mg (húmedo)). El sólido se secó en un horno a vacío a 60ºC, se suspendió en tolueno a 90ºC durante toda la noche, se filtró y se secó en un horno a vacío a 60ºC para proporcionar una sal de fosfato anhidra de la N-(1-{2-[5-(4-fluorobencil)-3-piridin-4-il-1*H*-pirazol-1-il]acetil}piperidin-4-il)metanosulfonamida.

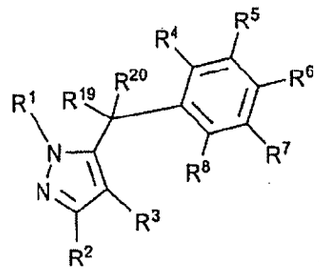
Datos de los picos de PXRD:

Ángulo (2-theta º)	valor d (Angstrom)
11,21	7,89
13,31	6,64
15,76	5,62
16,88	5,25
17,69	5,01
18,33	4,84
18,81	4,71
19,43	4,57
20,68	4,29
21,97	4,04
22,47	3,95
23,34	3,81
23,81	3,73
24,75	3,59
25,97	3,43
26,76	3,33
27,17	3,28
28,19	3,16
29,01	3,08
31,94	2,80
33,97	2,64
35,67	2,51
37,14	2,42

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un compuestos de fórmula (I),



(I)

en la que,

R^1 es alquilo C_1-C_8, $-(CR^9R^{10})_tR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{13}R^{14})$, $-(CR^9R^{10})_t$-(heterociclil de 3-10 miembros)-R^{11} o $-(CR^9R^{10})_t$(heteroaril de 5-9 miembros)-R^{11};

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^8R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$ y $-C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y

heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$, y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

R^{13} y R^{14} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8, en los que dichos grupos alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{15}; o

R^{13} y R^{14}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos grupos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17}, y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno,

alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), -$(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), -$(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, -OCH_3 y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

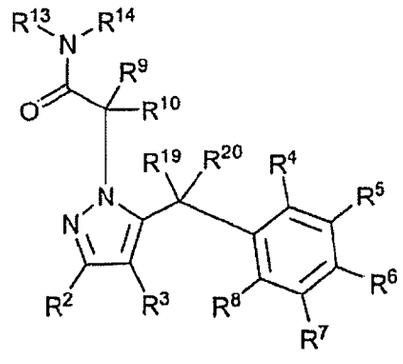
cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{13} y R^{14} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8, en los que dichos grupos alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{15}, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15}, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de fórmula (IIa),



(IIa)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$ y -$C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

R^{13} y R^{14} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8, en los que dichos grupos alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo

C_3-C_8 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{15}; o

R^{13} y R^{14}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_t$ OR^{16} y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$, y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

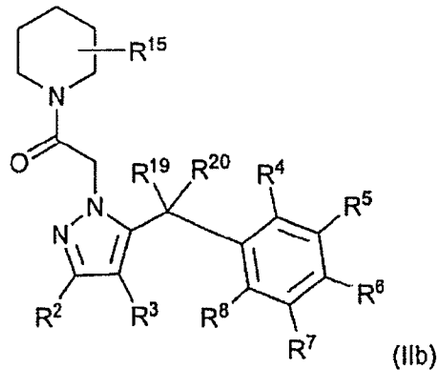
una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R^{13} y R^{14} se

seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8, en los que dichos grupos alquilo C_1-C_8 y cicloalquilo C_3-C_8 están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{15}, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15}, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de fórmula (IIb),



(IIb)

en la que

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, $-(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C(O)R^9$ y $-C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_t$ $-OR^{16}$ y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros, y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$, y -OH;

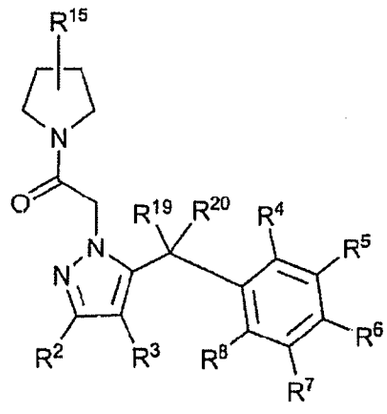
R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo

C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de fórmula (IIc),



(IIc)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$ y -$C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros,

heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, $-(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y $-(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_t$ OR^{16} y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{16};

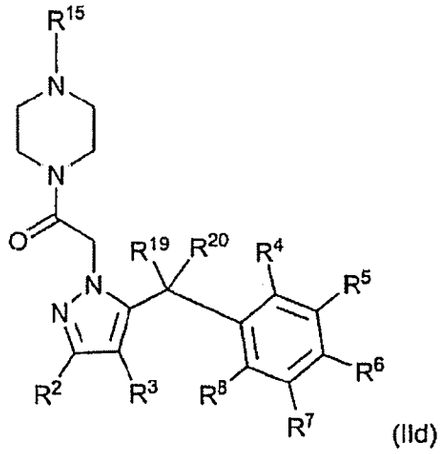
cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de fórmula (IId),



(IId)

en la que:

R^2 es heteroarilo de 5-9 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{11};

R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 se selecciona cada uno de forma independiente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_8, alquinilo C_2-C_8, -$(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), -$(CR^9R^{10})_tOR^{11}$, -$(CR^9R^{10})_tN(R^{11}R^{12})$, -CN, -$NO_2$, -$CF_3$, -$C(O)R^9$ y -$C(O)_2R^9$;

cada R^9 y R^{10} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros;

cada R^{11} y R^{12} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-9 miembros, -CN, halógeno, -$(CR^{16}R^{17})_tOR^{18}$ y -$(CR^{16}R^{17})_tC(O)R^{18}$, en los que cada uno de dichos grupos alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, arilo C_6-C_{10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 5-9 miembros, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^{15};

cada R^{15} se selecciona de forma independiente de $-(CR^9R^{10})_tR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CR^9R^{10})_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CR^9R^{10})_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CR^9R^{10})_tN(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tOR^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)_2R^{16}$, $-(CR^9R^{10})_tC(O)N(R^{16}R^{17})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)OR^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}S(O)_2R^{17}$, $-(CR^9R^{10})_tNR^{16}C(O)N(R^{17}R^{18})$, $-(CR^9R^{10})_t$(halógeno), $-(CR^9R^{10})_t$-OR16 y $-(CR^9R^{10})_tS(O)_2R^{16}$, en los que cada uno de dichos heterociclilo de 3-10 miembros, cicloalquilo C_3-C_8, heteroarilo de 5-9 miembros y arilo C_6-C_{10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^{16};

cada R^{16}, R^{17} y R^{18} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_t$(cicloalquilo C_3-C_8), $-(CH_2)_t$(arilo C_6-C_{10}), $-(CH_2)_t$(heteroarilo de 5-9 miembros), $-(CH_2)_t$(heterociclilo de 3-10 miembros), halógeno, $-OCH_3$ y -OH;

R^{19} y R^{20} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1-C_8; y

cada t se selecciona de forma independiente de 0, 1, 2, 3 y 4; o

una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R^2 se selecciona de piridilo, pirazolilo, pirimidinilo e imidazolilo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que R^2 se selecciona de

2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 4-pirazolilo, 3-pirimidinilo y 4-imidazolilo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R^2 es 4-piridinilo, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^3 es hidrógeno, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R^{19} y R^{20} son hidrógeno, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un procedimiento para inhibir el metabolismo de un primer compuesto que es metabolizado por el citocromo P450 en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero dicho primer compuesto y una cantidad eficaz de un segundo compuesto, en el que dicho segundo compuesto se selecciona de aquellos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

17. Un procedimiento para mejorar la farmacocinética de un primer compuesto en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero dicho primer compuesto y una cantidad eficaz de un segundo compuesto, en el que dicho segundo compuesto se selecciona de aquellos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

18. Uso de un primer compuesto y un segundo compuesto para preparar un medicamento para el tratamiento de la infección por el VIH en un mamífero infectado por el VIH, en el que dicho primer compuesto se selecciona de aquellos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y dicho segundo compuesto es un compuesto anti-VIH.

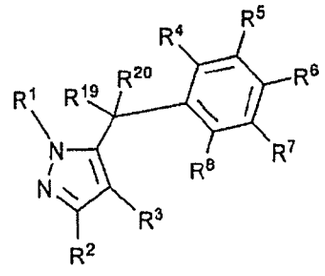
19. Uso de un primer compuesto y un segundo compuesto para preparar un medicamento para mejorar la farmacocinética de dicho segundo compuesto en un mamífero, en el que dicho primer compuesto se selecciona de aquellos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y dicho segundo compuesto es metabolizado por el citocromo P450.

20. Uso de un primer compuesto para preparar un medicamento para mejorar la farmacocinética de un segundo compuesto en un mamífero, en el que dicho primer compuesto se selecciona de aquellos según una cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 14, y dicho segundo compuesto es metabolizado por el citocromo P450.

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I),



(I)

o sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, procedimientos para prepararlos, procedimientos para usarlos y formulaciones farmacéuticas que los comprenden.

FIG. 1

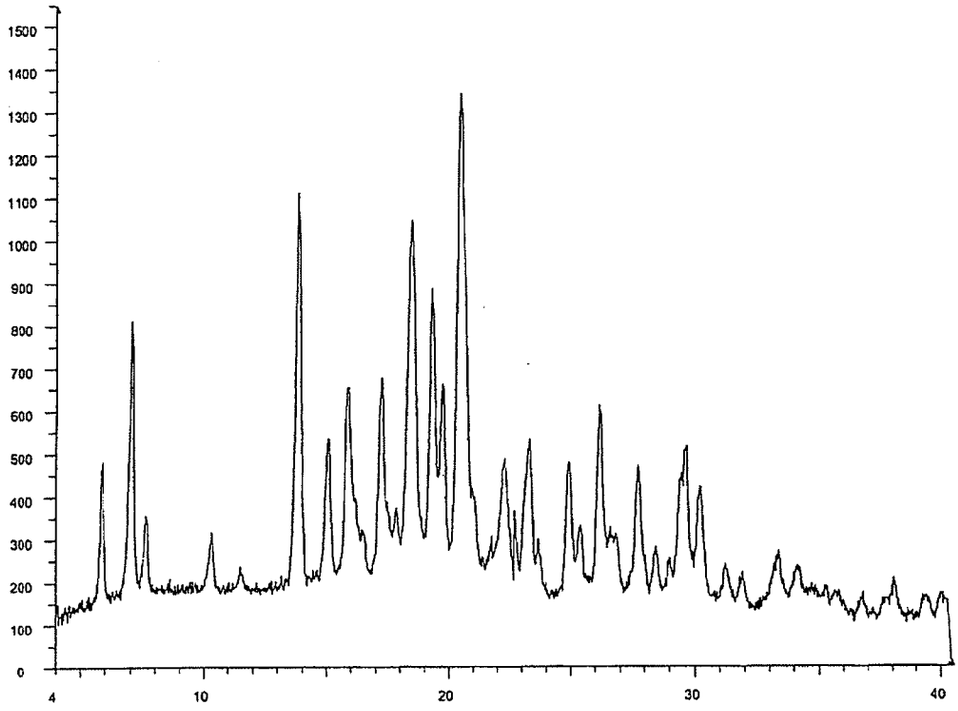

1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
Escala 2 - Theta

FIG. 2

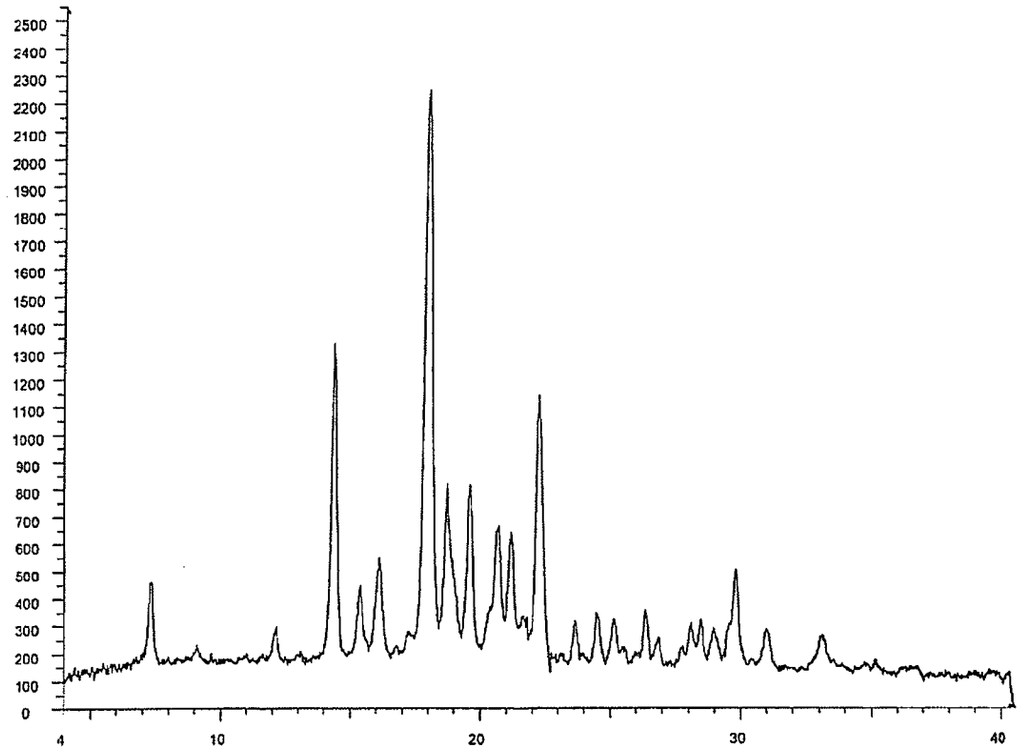

2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
Escala 2 - Theta

FIG. 3

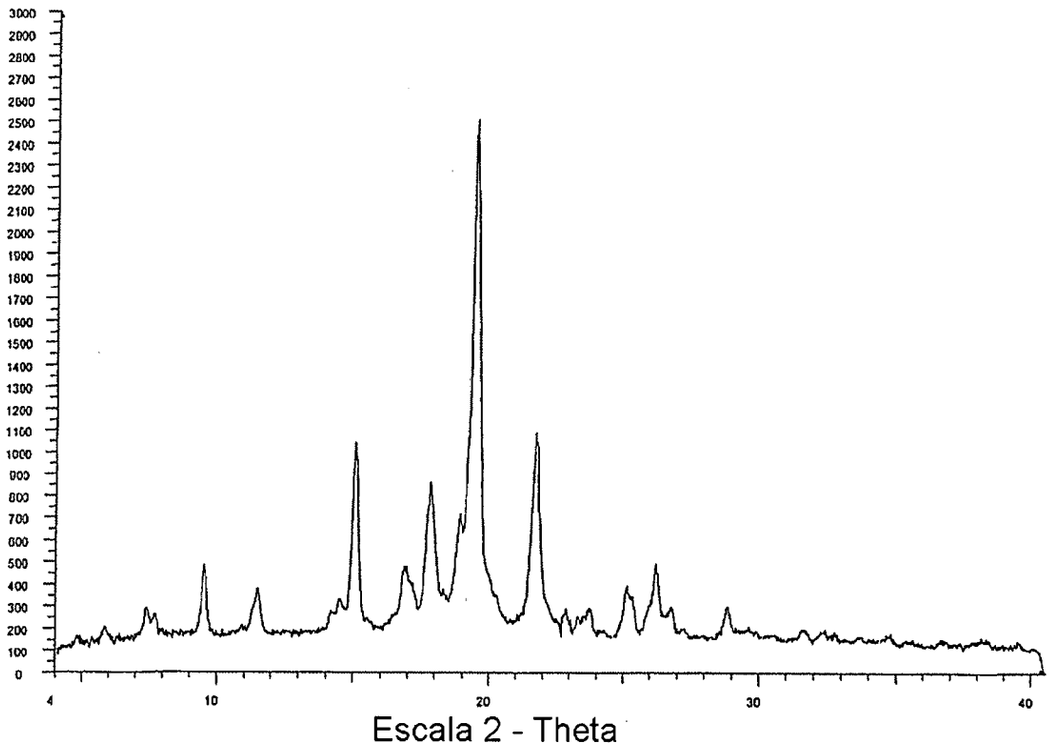

3000
2900
2800
2700
2600
2500
2400
2300
2200
2100
2000
1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
Escala 2 - Theta

FIG. 4

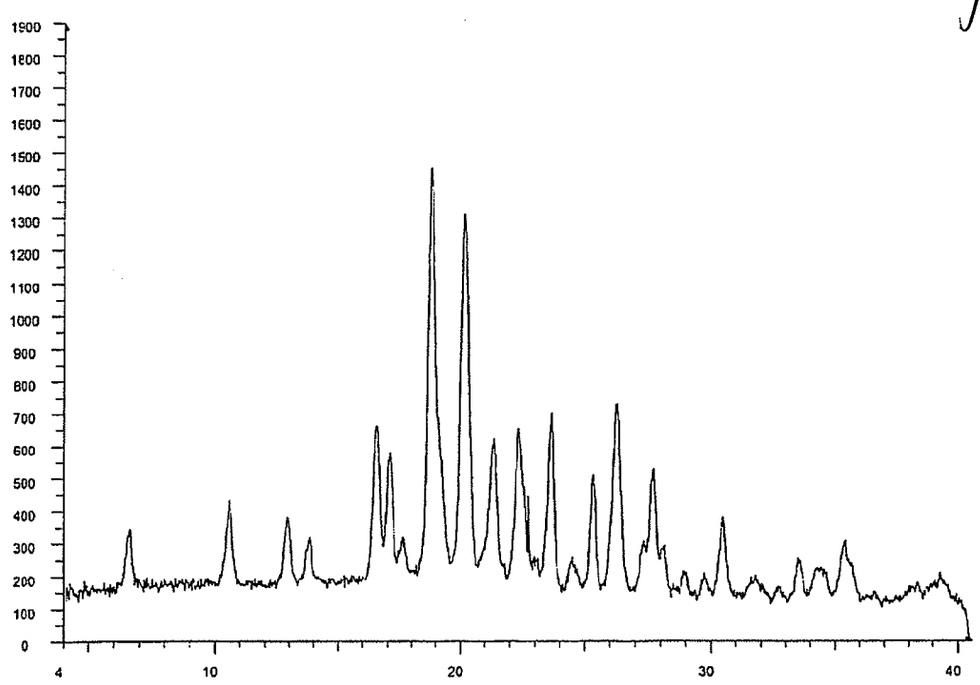
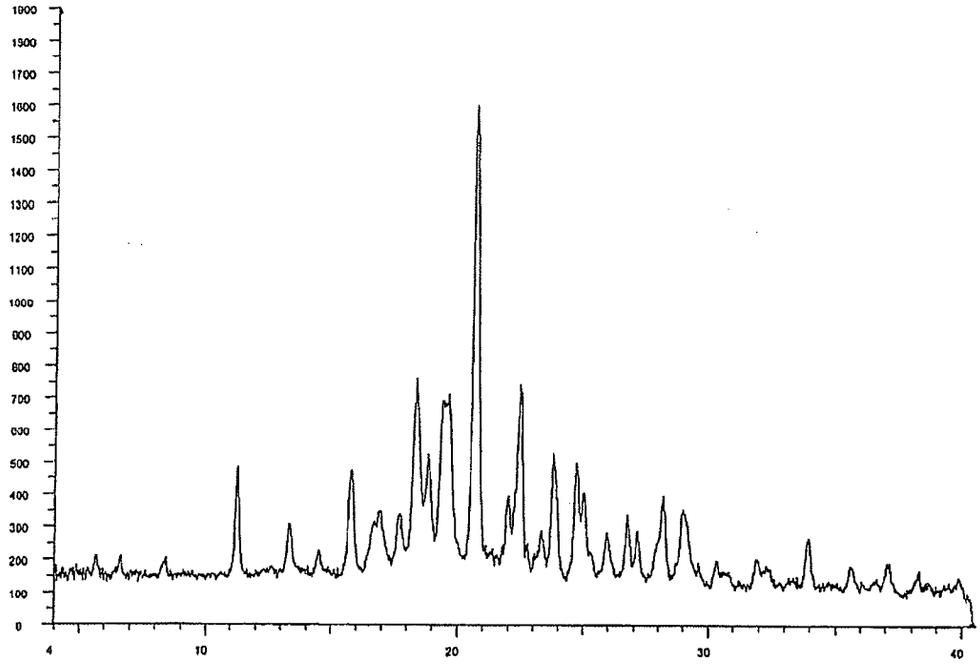

1900
1800
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
Escala 2 - Theta

FIG. 5


1800
1900
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
4
10
20
30
40
Escala 2 - Theta

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference PC33306A	**FOR FURTHER ACTION**	See item 4 below
International application No. PCT/IB2007/001878	International filing date *(day/month/year)* 25 June 2007 (25.06.2007)	Priority date *(day/month/year)* 05 July 2006 (05.07.2006)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 06 January 2009 (06.01.2009)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Cecile Chatel e-mail: ro.ib@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2007/001878	25.06.2007	05.07.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 C07D409/14 C07D413/14 A61K31/4427 A61K31/443 A61K31/4433 A61K31/4155 A61P31/18

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Von Daacke, Axel Telephone No. +49 89 2399-8286

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 16,17 (Ind. Appl.)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16, 17 (Ind. Appl.) relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

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

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

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

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

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

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

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

☐ See Supplemental Box for further details

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-20
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-20
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-15,18-20
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

III NON-ESTABLISHMENT

Claims 16 and 17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V REASONED STATEMENT

1. PRIOR ART

The documents cited in the International Search Report

D1: US 2006/009645 A1 (SMITH VANESSA [GB] ET AL) 12 January 2006 (2006-01-12)

D2: WO 02/085897 A (SANKARANARAYANAN ALANGUDI [IN]) 31 October 2002 (2002-10-31)

have been considered for the examination procedure.

2. NOVELTY

The claimed subject-matter is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D2 relates in the position of the R1 substituent.

3. INVENTIVE STEP

The claimed subject-matter does also fulfil the requirements of Article 33(3) PCT for the following reasons.

The closest state of the art for the present application is represented by D1. D1 discloses naphthylene compounds as inhibitors of a cytochrome p450 enzyme (CYP26). The compounds are structurally far away from the present compounds. Thus, the problem underlying the present application may be seen in providing further

compounds which inhibit cytochrome P450. The structure of the present compounds is not made obvious by the disclosure of D1.

4. INDUSTRIAL APPLICABILITY

No objection for Claims 1-15 and 18-20. For the assessment of the present Claims 16 and 17 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

VIII CERTAIN OBSERVATIONS (CLAIMS)

1. Claims 4-9 which are directed to compounds IIa, IIb, etc. do not fulfil the requirements of R. 6.4(a) PCT because of the lack of a reference back to Claim 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2007/001878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 C07D409/14 C07D413/14
A61K31/4427 A61K31/443 A61K31/4433 A61K31/4155 A61P31/18

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2006/009645 A1 (SMITH VANESSA [GB] ET AL) 12 January 2006 (2006-01-12) paragraph [0001]; claim 1	1-20
A	WO 02/085897 A (SANKARANARAYANAN ALANGUDI [IN]) 31 October 2002 (2002-10-31) table 1	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 September 2007	05/10/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Von Daacke, Axel

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2007/001878

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2007/001878

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006009645 A1	12-01-2006	NONE	
WO 02085897 A	31-10-2002	AT 280766 T	15-11-2004
		BR 0208561 A	30-03-2004
		CA 2439593 A1	31-10-2002
		CN 1498217 A	19-05-2004
		CZ 20032013 A3	17-12-2003
		DE 60201740 D1	02-12-2004
		DE 60201740 T2	03-11-2005
		EP 1373263 A1	02-01-2004
		ES 2231685 T3	16-05-2005
		HK 1061234 A1	27-05-2005
		HU 0400823 A2	28-07-2004
		JP 2004529154 T	24-09-2004
		MX PA03008089 A	22-01-2004
		PL 365441 A1	10-01-2005
		PT 1373263 T	31-03-2005
		RU 2291154 C2	10-01-2007
		ZA 200306370 A	07-06-2004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-010549- -00000-0000

Fecha: 2009-02-04 16:43:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 358

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [✓] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- 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 [✓]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

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

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Claudia Nieva Cortes.
Firma Responsable

Fecha_____

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